

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N° 219

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

GAUBE (Raymond-Gaston-Joseph-Léopold)

Né le 17 Mai 1909, à Agen (Lot-et-Garonne)

L'ANÉMIE HÉMOLYTIQUE
AVEC
HÉMOGLOBINURIE - HÉMOSIDÉRINURIE

Maladie de Marchiafava-Micheli

(Travail du service du Professeur agrégé M. BRULÉ)

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

GAUBE (Raymond-Gaston-Joseph-Léopold)

Né le 17 Mai 1909, à Agen (Lot-et-Garonne)

L'ANÉMIE HÉMOLYTIQUE AVEC HÉMOGLOBINURIE - HÉMOSIDÉRINURIE

Maladie de Marchiafava-Micheli

(Travail du service du Professeur agrégé M BRULÉ)

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1938

Le Doyen..... TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	POLONOVSKI
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	N.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.....	LOEPER
	CARNOT.
	CLERC.
	MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des ma-	
ladies de l'encéphale.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CUNEO
Clinique chirurgicale.....	GOSSET
	GREGOIRE
Clinique ophtalmologique.....	LENCRMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	BRINDEAU.
Clinique chirurgicale infantile et ortho-	MOCQUOT.
pédie	
Clinique thérapeutique médicale.....	OMBREDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	LEMAITRE.
Clinique propédeutique.....	PIERRE DUVAL.
Clinique de la Tuberculose.....	SERGEANT.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-	DEZANÇON.
dulte	
Clinique cardiologique	MATHIEU.
Assistance Médico-Sociale.....	LAUBRY.
	CROUZON.
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire.....	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Pathologie chirurgicale.. MENEGAUX
 Pathologie chirurgicale.. AMELINE.
 Pathologie médicale BARIETY.
 Pathologie médicale..... BENARD HENRI.
 Pathologie médicale..... BERNARD ETIENNE.
 Hydrologie..... BESANÇON JUSTIN.
 Pathologie médicale..... BOULIN.
 Histologie BULLIARD.
 Pathologie médicale..... CATHALA.
 Pathologie médicale..... CHEVALLIER.
 Pathologie médicale COSTE.
 Physique DOGNON.
 Urologie FEY.
 Parasitologie GALLIARD.
 Bactériologie GASTINEL.
 Pathologie chirurgicale.. DE GAUDART D'ALLAINES.
 Physiologie GAYET.
 Pathologie médicale..... DE GENNES.
 Histologie GIROUD.
 Pathologie médicale..... HAGUENAU.
 Oto-rhino-laryngologie .. HALPHEN.
 Pharmacologie HAZARD.
 Anatomie pathologique.. HUGUENIN.
 Hygiène JOANNON.
 Obstétrique LACOMME.

MM.

Obstétrique LANTUÉJOUL.
 Pathologie médicale..... LAROCHE GUY.
 Pathologie médicale LELONG.
 Pathologie expérimentale LEMAIRE.
 Pathologie chirurgicale.. LEVEUF.
 Pharmacologie Mlle J. LEVY.
 Neurologie et Psychiâtrie LÉVY-VALENSI.
 Pathologie médicale..... MOREAU.
 Pathologie chirurgicale.. MOULONGUET.
 Pathologie médicale..... MOLLARET
 Pathologie médicale..... MOUQUIN.
 Anatomie pathologique.. OBERLING.
 Pathologie chirurgicale.. PETIT-LUTILLIUS.
 Médecine légale..... PIEDELIEVRE.
 Obstétrique PORTES.
 Ophtalmologie RENARD.
 Physiologie RICHET.
 Chimie biologique..... SANNIÉ.
 Pathologie chirurgicale.. SÈNEQUE.
 Pathologie expérimentale TROISIER.
 Pathologie médicale..... TURPIN.
 Obstétrique VIGNES.
 Pathologie chirurgicale.. WILMOTH.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Pathologie chirurgicale.. ALGLAVE.
 Pharmacologie BUSQUET.
 Physiologie CHAILLEY-BERT.
 Obstétrique GUÉNIOT.

MM.

Pathologie chirurgicale.. LARDENNOIS.
 Anatomie pathologique.. LEROUX.
 Parasitologie NEVEU-LEMAIRE.
 Obstétrique VAUDESCAL.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale	BASSET.	} Clinique chirurgicale
AUBERTIN.		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		SCHWARTZ.	
PASTEUR-VALLERY-		VELTER.	
RADOT.			
SEZARY.			
MM.	} Clinique obstétricale.		
ECALLE			
LE LORIER			
LEVY-SOLAL			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique.....	LEDoux-LEBARD.
Stomatologie.....	RUPPE.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

À LA MÉMOIRE DE MON COUSIN

ROGER GAUBE

Externe des hôpitaux de Paris
Médecin auxiliaire
Médaille militaire — Chevalier de la Légion d'Honneur
TUE A VERDUN 1916

A MON PERE

A MA MERE

A MON ONCLE

LE DOCTEUR RAOUL GAUBE

A TOUS LES MIENS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEMIERRE

Professeur de clinique des Maladies infectieuses

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital Claude Bernard

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. BRULE

Médecin de l'Hôpital Tenon

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

- 1927-28 M. LE PROFESSEUR SERGENT ;
— M. LE PROFESSEUR HARTMANN ;
1928 M. LE PROFESSEUR LEMIERRE ;

Externat :

- 1929 M. LE PROFESSEUR MOCQUOT ;
1930 M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ALAJOUANINE ;
— M. LE DOCTEUR J. HUBER ;
1931 M. LE DOCTEUR RAVAUT (*in memoriam*) ;
1932-33 M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. BRULE ;
1933 M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ H. BENARD.

Internat :

- 1934-35 M. LE DOCTEUR H. JANET ;
1935-36 M. LE DOCTEUR E. RIST ;
— M. LE DOCTEUR L. BABONNEIX ;
1936-37 M. LE DOCTEUR RENÉ-A. GUTMANN ;
— M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. BRULE ;
1937-38 M. LE DOCTEUR H. STEVENIN ;
— M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ L. DE GENNES.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR P. HILLEMAND

Médecin des Hôpitaux de Paris

A MESSIEURS LES DOCTEURS :

S. DE SÈZE, médecin des Hôpitaux de Paris ;
P. AUGIER, L. BERGOUIGNAN, H. BOMPART, J. LENORMAND,
M. LUZUY, R. MAXIMIN, J. POSTEL, P.^e SALLES.

A MES AMIS

INTRODUCTION

Nous avons eu l'occasion d'observer dans le service de notre Maître le Professeur Agrégé BRULÉ et avec notre Maître M. HILLEMAND un malade dont le cas a suscité longtemps de grosses difficultés de diagnostic. Il avait eu en effet à plusieurs reprises des crises d'hémoglobinurie paroxystique mais n'avait consulté ou n'avait été hospitalisé qu'après ces crises et présentait alors simplement un syndrome ictéro-anémique régressant lentement. Au cours d'une observation plus prolongée, nous pûmes assister à plusieurs crises d'hémoglobinurie successives et reconnaître la permanence de l'état ictéro-anémique entre les crises.

De leur côté MM. CAIN et CATTAN suivaient depuis plusieurs années une malade analogue : une grande anémique que n'avaient améliorée ni l'hépatothérapie, ni la splénectomie et chez qui les transfusions ainsi que les cures de fer déclanchaient des crises d'hémoglobinurie. Ils purent, à la suite de la lecture de publications italiennes, l'identifier comme un cas du très rare syndrome décrit par MARCHIAFAVA sous le nom d' « anémie hémolytique avec hémosidérinurie permanente » et ils communiquèrent leur observation à la Société médicale des hôpitaux, sous le nom d' « anémie hémolytique ictérigène avec hémoglobinurie nocturne et hémosidérinurie permanente ».

Nous pûmes alors achever l'identification de notre malade, reconnaître que ses crises d'hémoglobinurie n'étaient manifestement pas provoquées par le froid et qu'il avait, comme la malade de CAIN et CATTAN, une élimination quasi-permanente d'hémosidérine par les urines.

Sur le conseil de notre Maître M. BRULÉ, nous avons con-

sacré ce travail à l'étude de ce syndrome très mal connu en France, sur lequel MARCHIAFAVA puis MICHELI ont les premiers attiré l'attention et dans le cadre duquel il convient de rassembler des observations publiées antérieurement et même depuis lors, tantôt sous la dénomination d'ictère hémolytique, tantôt sous celle d'hémoglobinurie. Ces cas réunissent en effet ces deux ordres de symptômes et méritent d'être isolés en un type morbide bien défini : anémie hémolytique avec hémoglobinurie-lémosidérinurie, maladie de MARCHIAFAVA-MICHELI.

HISTORIQUE

Avant d'aborder l'étude de la maladie de MARCHIAFAVA-MICHEL, il nous a paru nécessaire de faire un bref rappel historique des processus hémolytiques.

La connaissance des deux grands aspects cliniques de l'hémolyse : hémolyse brusque paroxystique et hémolyse lente et chronique, remonte déjà à de nombreuses années. La première description de *l'hémoglobinurie paroxystique* n'est autre que l'« *intermittent hématuria* » de HARLEY (1864). Les auteurs allemands POPPER, LEBERT et LENECCI reconnaissent les premiers l'hémoglobinurie. La pathogénie en reste très controversée jusqu'aux expériences d'EHRlich (1885) d'une part, de DONATH et LANDSTEINER (1904) d'autre part, qui apportent la preuve du phénomène sanguin et la reproduction expérimentale de la crise d'hémoglobinurie *a frigore*. Les travaux de MM. WIDAL et ROSS-TAINE (1905), puis WIDAL, ABRAMI et BRISSAUD (1913) qui reprennent l'étude de la réaction de DONATH et LANDSTEINER, complètent nos connaissances sur le phénomène de l'hémolyse intra-vasculaire et sur le choc *a frigore*.

L'étude de l'ictère hémolytique s'est faite par ailleurs en plusieurs étapes. MINKOWSKI en apporte le premier cas en 1900, mais l'ictère hémolytique congénital n'est bien isolé qu'en 1907 par CHAUFFARD. MM. WIDAL, ABRAMI et BRULÉ lui opposent les ictères hémolytiques acquis, qui font l'objet de la thèse de M. BRULÉ en 1909, et WIDAL et ses élèves insistent sur le caractère hématologique essentiel de ces ictères hémolytiques : la fragilité globulaire. CHAUFFARD et TROISIER décrivent alors un type hématologiquement un peu spécial, l'ictère hémolysinique, caractérisé par la présence d'hémolysine libre dans le sérum. Mais

les cas en restent exceptionnels à côté des ictères avec fragilité globulaire.

Hémoglobinurie et ictère hémolytique s'opposent donc non seulement cliniquement, mais aussi, comme le montrent MM. WIDAL, ABRAMI et BRULÉ, hématologiquement : en cas d'hémoglobinurie, il s'agit d'hémolyse par action plasmatique, en cas d'ictère hémolytique, d'hémolyse par fragilité globulaire.

Il a été donné depuis lors de rencontrer, associés, les deux aspects cliniques de l'ictère hémolytique chronique et de l'hémoglobinurie paroxystique. Ces cas étaient susceptibles d'être diversement interprétés. De nombreuses observations ont en effet montré qu'une crise hémoglobinurique intense était suivie d'un véritable ictère hémolytique aigu, et que des crises intenses et fréquentes pouvaient entraîner un véritable état d'anémie hémolytique persistante. Par ailleurs, l'étude expérimentale de l'hémolyse provoquée par les poisons du sang et particulièrement les expériences classiques de LESNÉ et RAVAUT montrent que la production d'hémoglobinurie, de cholurie ou d'urobilinurie simple ne dépend que de l'intensité de l'hémolyse artificielle. Il est ainsi prouvé, comme y insistait M. BRULÉ dans sa thèse, que l'ictère hémolytique peut aller dans ses crises de déglobulisation les plus intenses jusqu'à l'hémoglobinurie.

Tels étaient les rapports généralement admis de l'hémoglobinurie et de l'ictère hémolytique lorsqu'en *Italie* MARCHIAFAVA, rapportant en 1928 un cas d'anémie hémolytique avec crises hémoglobinuriques, mit en évidence un symptôme jusque-là jamais signalé, auquel il attacha d'emblée une importance considérable : l'existence d'une hémosidérinurie permanente. MARCHIAFAVA rapproche ce cas d'une observation publiée avec NAZARI en 1911, concernant un ictère hémolytique chronique qui avait évolué avec une élimination constante de pigment sanguin dans les urines ; l'examen nécropsique montrait une sidérose intense localisée aux reins. Sur l'analogie de ces deux cas, MARCHIAFAVA décrit un type clinique qu'il définit en ces termes : « une forme d'anémie hémolytique chronique acquise, sans ictère ou avec coloration ictérique légère et

fugace, sans splénomégalie, avec altération de l'hémo-poïèse médullaire, avec élimination permanente par les reins de la substance colorante des globules rouges détruits, convertie en hémosidérine, comme le prouve la réaction positive du fer, sous une forme granulaire libre ou dans les cellules rénales, ou rassemblée dans les cylindres, une véritable hémosidérinurie ». « C'est le symptôme le plus notable, conclut-il, par lequel cette forme se distingue des formes similaires ».

A propos du même cas, il reprend cette description en 1929 et en 1931 et, montrant toute la valeur de l'hémosidérinurie, écrit : « considérant que l'hémosidérinurie est constante, on doit lui donner la première place et en faire le critère pathognomonique par la dénomination d'anémie hémolytique avec hémosidérinurie permanente ».

MICHELI avait également observé ce malade et dans son rapport au XXXV^e congrès italien de Médecine interne (Gênes 1929), étudie ce type morbide comme quatrième forme des splénomégalies hémolytiques. Il rappelle qu'il en avait reconnu l'individualité dès 1915-1916 et avait conseillé à son élève CIVALLERI de classer à part, dans sa thèse sur les hémoglobinuries, les premiers cas de HIJMANS VAN DEN BERGH (1911), de MARCHIAFAVA et NAZARI (1911) et de BIFFIS (1915), les séparant ainsi tant de l'ictère hémolytique dans le cadre duquel ils étaient admis, que des formes jusqu'alors connues d'hémoglobinurie. A cette première statistique, il ajoute les cas de GIFFIN (1923), MANINI, SCHEEL, SALEN, ENNEKING. Il reprend l'étude de ce type morbide en 1931, y rattachant encore ceux de CHAUFFARD et TROISIER (1908) et de VILLA (avec réserves), et de BARTA et GÖRÖG, DONATI, NAZARI, ces deux derniers identifiés par leurs auteurs. Il demande enfin qu'à ce type clinique soient assignées des limites un peu plus larges que celles fixées par MARCHIAFAVA : tandis que cet auteur le définissait « une forme d'anémie certainement hémolytique sans ictère, sans splénomégalie, dont le caractère différentiel réside dans l'hémosidérinurie permanente », MICHELI retient comme plus compréhensive la définition « anémie (ou splénomégalie) hémolytique avec hémoglobinurie-hémosidérinurie type MARCHIAFAVA ».

Tandis que l'école italienne cherchait à isoler ce type du groupe des anémies ou des splénomégalias hémolytiques, *les auteurs de langue allemande* portaient surtout leur attention sur le deuxième élément du syndrome. ERNST B. SALEN remarque en 1927 que certains cas d'hémoglobinurie véritable ne rentrent pas dans un des trois types d'hémoglobinurie primitive, classiques dans la littérature allemande : hémoglobinurie *a frigore*, hémoglobinurie de la marche, et hémoglobinurie paralytique. Il rapproche les cas d'ENNEKING, de SCHEEL et un cas personnel sous la dénomination de « cas atypiques d'hémoglobinurie intermittente ». ROSENTHAL en rapporte en 1931-32 une observation et rassemblant 17 cas recueillis dans la littérature mondiale, remarque : « on cherchera en vain, dans toutes les monographies de l'hémoglobinurie paroxystique, mention de cette affection. La raison en est que ces cas n'ont pas été considérés comme affection sui-generis, mais tantôt identifiés à des formes connues d'hémoglobinurie, tantôt à des variantes remarquables d'ictère hémolytique. » Il conclut qu'il s'agit d'une anémie hémolytique leucopénique avec hémoglobinurie paroxystique, constituant une affection autonome à séparer des anémies hémolytiques et des hémoglobinuries paroxystiques jusqu'alors connues : anémie hémolytique avec hémoglobinurie (et hémosidérinurie) du type MARCHIAFAVA-MICHELLI. Son élève R. MEYER consacre en 1933 son « inaugural-dissertation » à cette nouvelle forme d'hémoglobinurie paroxystique.

Le premier travail de langue anglaise, basé sur 22 cas, est publié en 1936 *aux Etats-Unis* par Louis P. HAMBURGER et ALAN BERNSTEIN qui rapportent deux observations et, insistant sur le rythme nocturne déjà signalé par plusieurs auteurs, adoptent la dénomination d'anémie hémolytique chronique avec hémoglobinurie nocturne paroxystique.

En France la première mention n'est faite, à notre connaissance, de ce type morbide qu'en 1937 dans l'Encyclopédie médico-chirurgicale : M. MOUQUIN le classe parmi les anémies par hyper-hémolyse ; J. LEREBoullet aux frontières de l'anémie splénique hémolytique.

Ce sont surtout MM. A. CAIN, R. CATTAN, J. V. HARRISPE, et G. BOUWENS VAN DER BOIJEN qui font connaître les tra-

vaut de MARCHIAFAVA et de MICHELI, de ROSENTHAL, d'HAMBURGER et BERNSTEIN et rapportent une observation longuement étudiée qui constitue le premier cas français bien individualisé. A la statistique de 22 cas des auteurs américains, M. CAIN et ses collaborateurs joignent ceux de LOLLI et de TRESTINI ; il faut enfin y ajouter le cas que nous avons récemment publié avec MM. BRULÉ et HILLEMANT, et cinq autres que nous retrouvons dans la littérature : un très succinct d'HELMANS VAN DEN BERGH, ceux de LASCH, FALKIEWICZ et MUSIAL et RUSCICA, enfin l'observation d'un malade suivi en 1926-27 par le Professeur LEMIERRE et M. R. KOURILSKY et qui a fait l'objet de la thèse de J. GUÉX (Contribution à l'étude de l'hémoglobininurie paroxystique.)

Ainsi se trouve constituée la statistique sur laquelle nous pouvons baser cette étude de l'anémie hémolytique avec hémoglobininurie- hémossidérinurie, maladie de MARCHIAFAVA-MICHELI.

GÉNÉRALITÉS

L'anémie hémolytique avec hémoglobinurie-hémosidérinurie est une affection rare frappant des sujets jeunes et s'installant tantôt insidieusement par une anémie progressive, tantôt par une crise hémoglobinurique brutale.

Son tableau clinique une fois constitué comporte deux syndromes :

1° un syndrome ictéro-anémique de type hémolytique déjà bien différent des ictères hémolytiques classiques du fait que la splénomégalie fait défaut ou reste modérée, du fait surtout que la résistance globulaire paraît sensiblement normale.

2° un syndrome hémoglobinurie-hémosidérinurie. L'hémoglobinurie varie de la grande crise paroxystique à l'hémoglobinurie minime permanente, mais on ne retrouve, à l'encontre de l'hémoglobinurie paroxystique *a. frigore*, ni le rôle déclanchant du froid, ni la syphilis.

L'hémosidérinurie est surtout remarquable par sa permanence entre les crises hémoglobinuriques.

L'affection évolue par poussées au cours desquelles s'accroissent ictère, anémie et hémoglobinurie ; malgré des périodes très sévères d'aggravation, elle est susceptible d'une très longue évolution et paraît longtemps relativement bien tolérée.

L'anatomo-pathologie montre comme seule lésion une sidérose intense mais localisée aux seuls reins et dans ceux-ci, à peu près uniquement aux tubes contournés.

Toutes les tentatives thérapeutiques sont jusqu'à présent restées incapables d'améliorer l'anémie et d'empêcher le retour des crises hémoglobinuriques et il faut particuliè-

rement souligner l'inefficacité, sinon la novicité, des cures de fer et des transfusions de sang, et l'échec complet de la splénectomie, particulièrement décevant dans une affection aussi voisine par bien des points des ictères hémolytiques.

Telles sont les grandes lignes cliniques, anatomo-pathologiques et thérapeutiques que nous allons développer avant d'aborder la discussion pathogénique et diagnostique de l'anémie hémolytique avec hémoglobinurie-hémosidé-
rinurie.

ÉTUDE CLINIQUE

Nous commencerons par étudier les modes de début de la maladie.

Nous ferons ensuite l'étude analytique de chacune des manifestations :

Le syndrome ictéro-anémique, le syndrome hémoglobi-nurie — hémosidérinurie.

Puis nous montrerons comment ces éléments s'associent dans les formes typiques et dans les diverses formes cliniques que l'on peut reconnaître à l'affection.

Nous verrons enfin comment se poursuit l'évolution.

DEBUT

L'affection frappe le sujet jeune : l'âge moyen est de 25 ans et les premières manifestations se situent dans presque tous les cas entre 18 et 35 ans. Seuls font exception les cas de RUSCICA qui paraît dater de l'âge de 5 ans, et à l'opposé ceux de MAXINI (43 ans), FALKIEWICZ et MUSIAL (46 ans) et SALEN (47 ans).

Il est difficile d'établir sur nos trente et une observations une prédisposition pour un sexe ou pour l'autre. Les premiers auteurs notaient la plus grande fréquence chez l'homme, mais nous avons actuellement 11 cas sur 31 chez la femme.

Aucun antécédent héréditaire n'est à relever, aucune « prédisposition constitutionnelle », aucun antécédent morbide ne sont à signaler. C'est à titre exceptionnel que les premières manifestations éclatent à la suite d'une infection : choléra dans le cas de MARCHIAFAVA et NAZARI, influ-

enza dans le cas de GIFFIN. Plusieurs auteurs relèvent le début à la suite de fatigues physiques, mais il peut ne s'agir là que des premières manifestations de l'anémie.

En fait le début est en règle absolument spontané, sans aucune cause provocatrice reconnue, et en pleine santé. Son allure paraît très différente selon les cas et il faut en distinguer trois modes :

- a) Un mode insidieux avec une anémie progressive.
- b) Un mode brusque, hémoglobinurique.
- c) Un mode mixte où hémoglobinurie et anémie chronique sont intriquées.

Mode de début anémique.

L'anémie s'installe ici lentement, au cours de mois ou d'années, progressive, mais entrecoupée de rémissions et de poussées, accompagnée d'un léger ictère continu ou intermittent et sujet aussi à des exacerbations, et ce sont des symptômes directement en rapport avec elle : l'asthénie, la pâleur, qui amènent le malade à consulter.

L'ictère et l'anémie précèdent de plusieurs années l'apparition des crises hémoglobinuriques. Ce processus se retrouve de façon très nette dans plusieurs observations : c'est ainsi que le malade de HIJMAN VAN DEN BERGH avait eu en 1899 un « ictère catarrhal » (mais les fèces restaient colorées, les urines contenaient de l'urobiline, pas de bilirubine). La première crise d'hémoglobinurie survint en 1905.

Le malade de BIFFIS accuse de la faiblesse générale et une pâleur notable depuis trois ans et ne présente que depuis quelques mois des crises avec urines noires.

Chez le malade de MARCHIAFAVA l'anémie a été reconnue en 1925, mais dès 1921 ce sujet avait noté la pâleur de ses lèvres ; il était suivi depuis quatre mois par MICHELI pour anémie hémolytique lorsque survint la première crise d'hémoglobinurie.

Mode de début hémoglobinurique.

Il s'agit ici d'un processus inverse du précédent et qui nous paraît également fréquent : les crises d'hémoglobinurie se répètent, de plus en plus rapprochées et de plus

en plus prolongées, avec des intervalles de bonne santé apparente, jusqu'au jour où l'anémie et l'ictère s'installent de façon permanente. Tel est le cas du malade de SALEX : il remarqua un jour, en août 1914, que l'urine du matin avait une couleur sombre inhabituelle ; l'après-midi elle était à nouveau normale... Un mois plus tard, mêmes phénomènes ; après un ou deux jours, l'urine est à nouveau normale... En février 1915 mêmes symptômes, mais plus cette fois plus opiniâtres durant environ une semaine.. De même en janvier 1917 ; le malade remarqua alors un léger ictère en concordance avec le changement de couleur de l'urine ; la crise dura six semaines. Ce n'est qu'à partir d'octobre 1918 que l'anémie s'accrut progressivement.

Tel est aussi le cas du malade de DONATI : première crise hémoglobinurique en août 1921. Les crises se répètent tous les deux ou trois mois. En mars 1922, violente crise suivie de léger ictère. Depuis lors l'anémie s'est accentuée et le malade est envoyé en février 1923 à DONATI avec le diagnostic d'ictère hémolytique.

Mode de début mixte.

Il est enfin des cas où les paroxysmes hémoglobinuriques intenses s'accompagnent d'emblée d'un état ictéro-anémique marqué et prolongé, finissant par s'installer de façon permanente, en l'absence de toute nouvelle crise. Tel est le cas de notre malade :

M. LE B... nous est adressé le 19 novembre 1934 ; il a émis 16 jours auparavant des urines de coloration sanglante ; il est à ce moment subictérique, avec urobilinurie simple... ces symptômes s'atténuent rapidement et il quitte le service apparemment guéri.. Nous le revoyons le 15 avril 1935 pour une nouvelle poussée d'ictère apparue trois jours auparavant. Le premier juin le nombre des globules rouges est tombé à 2.980.000, le subictère persiste. Nous ne le revoyons ensuite qu'en septembre 1936 : il a présenté à plusieurs reprises (janvier-mai 1936) de nouvelles poussées d'ictère avec urines très foncées. Il a alors une anémie à 2. 600.000 globules rouges.

A vrai dire il est souvent bien difficile de savoir com-

ment s'est constitué le tableau clinique. Les premières manifestations remontent à plusieurs mois ou à plusieurs années lorsque le malade est pris en observation. L'anémie, discrète et bien tolérée, est longtemps négligée. L'hémoglobinurie, transitoire, est longtemps méconnue. Seule une observation prolongée permettra d'assister aux diverses manifestations, dont nous allons faire maintenant l'étude.

ETUDE ANALYTIQUE DES SYMPTOMES

Le Syndrome ictéro-anémique

Le syndrome ictéro-anémique de la maladie de MARCHIAVA-MICHELI ressemble cliniquement au tableau de l'ictère hémolytique le plus classique, mais il s'en sépare nettement et par l'état de la rate, et surtout par les résultats des recherches de laboratoire, portant essentiellement sur l'étude de la résistance globulaire.

On trouve donc associés un ictère acholurique, urobilinurique, et une anémie, l'un et l'autre d'intensité extrêmement variable.

L'ICTÈRE

L'ictère qui, en dehors et loin de toute poussée, constitue avec l'anémie le fond permanent de la maladie est en règle léger. Tous les auteurs le décrivent comme discret ou tout au plus « moyen », net surtout aux conjonctives, donnant au malade un teint allant du « citron pâle », de la « pâleur jaunâtre » au jaune sale.

On retrouve comme nous l'avons dit, tous les caractères classiques de la description des ictères hémolytiques :

— l'absence de signes d'intoxication biliaire, prurit et bradycardie.

— l'absence de décoloration des matières fécales. Les

fèces sont de couleur normale ou très souvent hypercolorées. MICHEL note l'urobilinogène fécal supérieur de trois, quatre ou cinq fois à la normale ; CHAUFFARD et TROISIÈRE concluent de l'analyse chimique des fèces : « formule d'hypersecrétion biliaire avec probablement modification de la composition chimique de la bile ».

— C'est un ictère acholurique, sans bilirubine ni sels biliaires dans l'urine.

On a noté, à titre tout à fait exceptionnel, dans quelques cas, la présence de bilirubine en quantité minime, lors des poussées ictériques les plus intenses (MARCHIAFAVA, BERGMARK, BRULÉ, HILLEMANN et GAUBE). Cette notion est également classique dans les ictères hémolytiques.

La plupart des auteurs ne s'en tiennent pas à l'examen qualitatif des urines et font le dosage de la bilirubine dans le sang. La méthode la plus généralement employée est la diazo-réaction de HJLMANS VAN DEN BERGH. La réaction indirecte se montre constamment positive. La réaction directe est par contre en règle négative. Cependant DONATI la note simplement retardée ; GIFFIN la note retardée de 6 à 8 minutes et nous l'avons trouvée de même qu'IGLAUER et FRENREISZ, au moment d'une crise, positive. Les taux rapportés sont assez bas, oscillant de 1 pour 80.000 à 1 pour 100.000 - 180.000. Mais des résultats plus précis nous paraissent être actuellement donnés par la technique de l'anneau-limite, de CHABROL et BUSSON : CAIN et CATTAN rapportent des chiffres de 0 gr. 066 et 0 gr. 280 de bilirubine par litre de sérum. Dans notre cas, nous avons trouvé 0 gr. 133. Il s'agit donc dans l'ensemble, de bilirubinémie légère, si l'on sait que l'on arrive facilement dans un ictère par rétention aux chiffres de 0 gr. 60, 1 gr. et au-delà par litre de sérum.

Si le dosage de la bilirubine du sang permet de suivre de façon objective les oscillations de l'ictère, il faut cependant signaler que SCHALLY a été frappé par les faibles chiffres de bilirubinémie contrastant avec un ictère intense ; Il note en effet chez son malade, subictérique, 0 mmg, 75 % de bilirubine (réaction indirecte de HJLMANS VAN DEN BERGH) et plus tard, lors d'une phase d'accentuation de l'ictère, 0,45 %. La coloration de la peau s'explique peut-

être en partie, dit-il, par l'hémathinémie. Il écarte cependant cette hypothèse, car, si aucune mesure précise de l'hémathinémie n'est proposée, il n'a cependant trouvé que des traces d'hémathine dans le sérum pendant l'accès, et jamais en dehors de l'accès bien que l'ictère persistât. L'ictère hémathinique aurait d'ailleurs selon lui une coloration bien différente, plus sombre, nettement brune. Il se demande si la formation de bilirubine en si faible quantité ne s'expliquerait pas par le fait que le pigment sanguin est libéré sous une forme impropre à la formation de bilirubine; ou bien si les « lieux de production » de la bilirubine ont perdu leur pouvoir. On pourrait aussi penser, ajoute-t-il, que la bilirubine n'est pas identifiable par la réaction de HJLMANS VAN DEN BERGH et serait à rapprocher de la xanthorubine de THANNHAUSER.

Plus surprenante que la bilirubinurie, mais encore plus exceptionnelle est la présence de sels biliaires dans les urines. Nous en avons trouvé chez notre malade deux ou trois fois seulement par la réaction de HAY.

Quant au dosage des sels biliaires dans le sang, les difficultés techniques et le manque de précision des méthodes classiques font qu'il n'a généralement pas été pratiqué. Un très grand progrès a été apporté récemment par la réaction phospho-vanillique de CHABROL, CHARONNAT et Jean COTTET, qui permet de déceler un taux de cholalémie de 0 gr. 008 par litre de sérum. Cette réaction dans notre cas s'est montrée constamment négative. MM. CAIN et CATTAN rapportent cependant un taux un peu élevé de 0 gr. 024, accompagnant une bilirubinémie de 0 gr. 280.

— C'est en règle simplement un ictère urobilinurique. L'urobilinurie se retrouve dans toutes les observations, de façon à peu près permanente, manquant rarement même lors des périodes d'amélioration les plus nettes.

Examen viscéral.

Le signe capital, que l'on recherche d'emblée en présence de cet ictère urobilinurique avec cholémie uniquement pigmentaire, est la *splénomégalie*. Mais ici, bien plus encore que dans les ictères hémolytiques, l'état de la rate est particulièrement variable et l'augmentation de volume

manque bien souvent : dans quelques cas la rate n'a jamais été trouvée augmentée au cours d'une observation de plusieurs mois ou plusieurs années (HIJMANS VAN DEN BERGH, GIFFIN, LASCH, FALKIEWICZ et MUSIAL, HAMBURGER et BERNSTEIN).

Dans la majorité des cas, elle est augmentée de volume, mais de façon assez modérée : percevable sur la ligne axillaire, palpable dans les grandes inspirations ou débordant l'arcade costale de 2 à 4 travers de doigt.

L'existence d'une véritable splénomégalie est l'éventualité la plus rare : seules répondent à ce cas les observations de DONATI, où la rate pesait deux kilogs, et de BARTA et GÖRÖG où elle pesait 720 gr.

Mais il est plus important de souligner les variations de volume de l'organe. On observe le plus souvent une poussée congestive pendant les crises ictéro-anémiques ou hémoglobininuriques, ou simplement à la fin de la crise; la rate peut n'être accessible à la palpation qu'à ce moment.

On observe surtout des variations importantes sur une longue évolution, et cela selon deux modes opposés : il semble qu'il y ait dans quelques cas régression de la splénomégalie, malgré la persistance et même l'aggravation des troubles : MICHELI qui a suivi le malade de l'observation n° 4 en 1926-1927 note la rate tantôt palpable à 3 travers de doigt sous l'arcade costale, tantôt non palpable; MARCHIAFAVA qui a suivi le même malade de 1928 à 1931 n'a jamais trouvé la rate augmentée de volume et peut décrire son cas comme une anémie hémolytique « sans splénomégalie ». Chez notre malade la rate était à peine percevable en Avril 1935; en Octobre 1936, elle débordait les fausses côtes de 2 travers de doigt; en Mai et en Octobre 1937, on ne parvient plus ni à la palper ni à la percuter.

Inversement, il y a parfois augmentation notable de volume en cours d'évolution : c'est ainsi que DONATI ne note pas de splénomégalie; la splénectomie fut faite quelques années plus tard; la rate pesait alors 2 kilogs.

L'examen du *foie* apporte peu de renseignements : on ne note jamais d'hépatomégalie importante et les variations de volume sont légères. Il est banal d'observer, lors des crises d'aggravation, en même temps qu'une poussée

d'hypertrophie splénique, une discrète poussée hépatique : le foie déborde alors de 2 travers de doigt le rebord costal, mais reste de consistance et de sensibilité normales. Quelques explorations fonctionnelles ont été pratiquées et le plus souvent l'épreuve de la galactosurie provoquée; elles ont toujours donné des résultats normaux. Il en est ainsi chez notre malade pour la galactosurie provoquée, et pour l'épreuve de diurèse provoquée de VAQUEZ et Jules COTTER.

La *vésicule* n'est, naturellement, ni palpable ni sensible. La bile est pléiochromique comme on l'a noté soit au tubage, soit lors d'un drainage chirurgical. ROSENTHAL et IGLAUER et FRENREISZ ont dosé la bilirubine de la bile duodénale et donnent le chiffre de 28 mmg. pour 100 (normale jusqu'à 18 %) FALKIEWICZ et MUSIAL au contraire, rapportent un taux sensiblement normal de 12 mmg. 3 pour 100. On sait d'ailleurs que ces chiffres ne peuvent être acceptés qu'avec réserve, puisqu'il ne s'agit en aucun cas d'une bile pure.

Il faut cependant noter l'absence des crises douloureuses vésiculaires et de la lithiase pigmentaire qui sont fréquentes au cours des ictères hémolytiques de longue durée. Certes les crises vésiculaires pourraient être méconnues au milieu des phénomènes douloureux très divers et souvent intenses qui accompagnent, comme nous le verrons, les crises d'hémoglobinurie. Mais les comptes-rendus d'autopsie (7 cas) montrent l'absence de lithiase et les voies biliaires libres.

Deux exceptions sont cependant à relever : Le malade de CHAUFFARD et TROISIER avait été cholécystostomisé et l'on avait noté « vésicule non augmentée, avec bile foncée et épaisse, chargée de sable biliaire, sans calculs ».

Le malade de BERGMARK a eu à plusieurs reprises en même temps que de l'hémoglobinurie de forts accès douloureux abdominaux avec fièvre et tableau d'iléus, ou bien contracture abdominale droite. « Cholécystectomie. Cholédoque de la grosseur du doigt; dans l'ampoule de Vater, une dizaine de calculs de la grosseur d'un pois, à facettes ». On ne donne malheureusement pas la nature chimique de ces calculs. Il faut remarquer à propos de ce cas, que, si l'affection remontait à six ans, le malade avait eu

dès le début des crises abdominales analogues où le diagnostic de cholélithiasie avait été porté et l'intervention envisagée. Il est donc au moins douteux que la lithiasie soit ici une conséquence de la pléiochromie biliaire.

L'ANÉMIE

Si ces malades sont des ictériques légers, ils sont toujours et de façon de prime abord prédominante des anémiques. Les symptômes qui attirent les premiers l'attention sont directement en rapport avec l'anémie : asthénie, essoufflement, palpitations. Il faut y rattacher également les souffles dits extra-cardiaques notés dans de nombreux cas. Plusieurs auteurs sont néanmoins frappés par la bonne tolérance dont jouissent ces malades à l'égard de leur anémie, par l'activité qu'ils conservent bien que notablement déglobulisés. Ils signalent en particulier le paradoxe d'une tension artérielle souvent restée normale :

14-7 chez la malade de FALKIEWICZ et MUSIAL alors qu'elle a 1.400.000 G. R.

13,5-6 au Vaquez-Laubry chez la malade de CAIX et CARTAN à une époque où elle était tombée à 600.000 G. R.

Notre malade a depuis deux ans une tension de 14-8 ou 14,5-7 avec une anémie sévère.

Il faut souligner enfin l'absence de tout signe clinique « de perniciosité » tels qu'on les trouve dans l'anémie de Biermer : l'absence de glossite, d'achylie; le liquide gastrique s'est montré d'une acidité normale dans tous les cas où le tubage a été pratiqué; tout trouble digestif fait habituellement défaut et en particulier notre malade, porteur d'une gastro-entérostomie pour ulcus duodénal, n'accuse aucun trouble gastrique. Tout signe nerveux de l'ordre des manifestations neuro-anémiques manque enfin malgré la longue évolution.

Comme l'ictère, l'anémie est encore bien caractérisée par son évolution par poussées. Sans envisager ici son aggravation lors des grandes crises d'hémoglobininurie, que nous étudierons plus loin, il faut noter l'existence, particulièrement nette dans quelques observations (GIFFIN,

IGLAUER et FRENREIZ) de crises de déglobulisation, tout-à-fait analogues aux crises classiques de tout ictère hémolytique : après une poussée fébrile de courte durée, avec urobilinurie accrue et accentuation de l'ictère, la baisse du chiffre des globules rouges vient signer la nature de cette « crise de plus grande hémolyse ».

Si ces crises et davantage encore les crises franches d'hémoglobinurie amènent, comme on le conçoit, une chute brusque des globules rouges, suivie dans la période de calme d'une certaine amélioration, il semble cependant que l'on observe, en dehors de tout élément de crise, une évolution progressive, une aggravation lente de l'anémie. Les malades ont ainsi dans les premiers mois ou les premières années un taux de globules rouges de 3.000.000, pouvant tomber rapidement très bas, mais se relevant ensuite assez bien, moins bien cependant dans la plupart des cas qu'il n'est habituel de le voir chez des sujets jeunes après une grosse hémorragie et chez les ictériques hémolytiques soumis au traitement ferrugineux. Puis à la longue, l'amélioration après les crises se fait de plus en plus lente et incomplète et les malades semblent se stabiliser autour de chiffres de 2.500.000, de 2.000.000 ou moins encore, présentant encore des chutes mais ne remontant guère au delà de ce taux malgré la multiplicité des traitements mis en œuvre.

Nous ne pouvons naturellement tenir compte pour apprécier cette évolution que des observations portant sur de nombreuses années avec des numérations globulaires fréquentes. C'est ainsi que CHAUFFARD et J. TROISIER (obs. n° 5) notent une baisse progressive de 3.000.000 à 2.500.000, 2.000.000, et le chiffre des globules rouges se trouvait lors de la publication entre 1.500.000 et 1.000.000. Chez le malade de MARCHIAFAVA et de MICHELI (obs. n° 4) l'anémie était au début à 2.900.000 G. R.; deux ans plus tard, on note encore à plusieurs reprises 3.000.000; puis les chiffres rapportés montrent une baisse régulière : 2.400.000, 1.900.000, 1.200.000 dans les derniers jours. Les chiffres de globules rouges dans le cas de CAIN et CATTAN (Obs. n° 2) oscillent entre 1.590.000 et 1.150.000, ils ne remontent que rarement à 3.000.000, sans s'y maintenir. Dans notre cas

(obs. n° 1), on relève un chiffre de 4.000.000 G. R. en 1935, 3.000.000 en 1936; depuis, le taux de globules rouges va de 1.900.000 à 2.800.000, restant habituellement en dessous de ce chiffre.

Le détail de ces observations et l'étude de l'évolution montrent que si l'anémie s'accroît, naturellement, lors des crises de déglobulisation avec accentuation de l'ictère, et davantage encore lors des grandes crises hémoglobinuriques, elle évolue aussi et s'aggrave d'elle-même en dehors de toute crise. Elle précède souvent de longtemps l'apparition des crises; quand les crises s'espacent notablement, elle s'améliore à peine; les globules rouges ne remontent jamais à un taux proche de la normale. Quand les crises cessent complètement (cas de ROSENTHAL, obs. n° 23) il n'y a cependant pas rétrocession de l'anémie.

Comme ROSENTHAL le souligne, l'anémie ne peut être considérée comme une simple conséquence des crises.

Hématologie.

Les caractères essentiels de cette anémie se retrouvent de façon assez constante dans la plupart des observations : c'est une anémie hyperchrome, mégalo-cytaire, avec éléments jeunes de la série rouge.

La valeur globulaire est le plus souvent égale à l'unité ou un peu supérieure : 1,2 - 1,3; rarement beaucoup plus élevée (HITZENBERGER 1,7), chez notre malade la plupart des examens donnent un taux allant de 1,16 à 1,02; les chiffres extrêmes et rares sont 1,71 et 0,75. Les cas sont plus rares où elle est un peu basse, de 0,70 à 0,90 (CHAUFFARD et TROISIER, MARCHIAFAVA et NAZARI, GIFFIN, BERGMARK, MANINI, DONATI). Signalons son élévation progressive dans le cas de CAIN et CATTAN, où elle est passée de 0,76 en Janvier 1934 à 1,72 en Novembre 1936.

L'anisocytose est de règle, avec prédominance habituelle de macro et mégalo-cytes. IGLAUER et FRENREISZ notent un diamètre globulaire de 8 μ et de 8 μ , 5 dans les périodes d'aggravation.

CAIN et CATTAN notent la présence d'hématics de grande taille, de 10-11-12-13 et jusqu'à 15 μ et très rares micro-cytes.

BARTA et GÖRÖG, RUSCICA, signalent au contraire la microcytose.

Dans notre cas l'anisocytose est discrète : quelques microcytes jusqu'à 4 μ , quelques macrocytes jusqu'à 9 μ , la plupart des hématies sont de diamètre normal.

HAMBURGER et BERNSTEIN évaluent aussi le volume globulaire et concluent « volume corpusculaire normal ou légèrement augmenté; diamètre cellulaire correspondant approximativement au volume; donc pas de sphérocytose ».

— Les altérations globulaires sont également habituelles : poikilocytose, ovalocytose (IGLAUER et FRENREISZ), polychromatophilie, nombreux corps de JOLLY (CAIN et CATTAN).

— Hématies nucléées. La présence d'hématies nucléées normoblastes en général rares, est notée dans un certain nombre d'observations, sans précision sur leur taux (MARCHIAFAVA et NAZARI, BIFFIS, GIFFIN, MANINI, DONATI, TRESTINI). TRESTINI seul note l'existence de mégaloblastes, d'ailleurs très rares (1 p. 1.000 G. R.). Quelques auteurs par contre, notent l'absence d'hématies nucléées (SALEN, MARCHIAFAVA, MICHELL, NAZARI, ROSENTHAL, HAMBURGER et BERNSTEIN 1^o cas).

— Réticulocytose. Les réticulocytes ou hématies granulo-filamenteuses, retiennent davantage l'attention. On sait en effet leur importance diagnostique et pronostique depuis que MM. CHAUFFARD et FIESSINGER les ont mises en évidence dans l'ictère hémolytique congénital en traitant le sang étalé sur lame, mais non fixé, par le colorant de PAPPENHEIM; depuis qu'ensuite, MM. WIDAL, ABRAMI et BRULÉ ont mis au point la technique de recherche par coloration vitale sur le sang frais au bleu de UNNA, ont montré leur existence en grande abondance dans les ictères hémolytiques acquis (15 à 40 et jusqu'à 65 p. 100); depuis enfin que ces auteurs ont montré leur signification comme signe de réparation sanguine, pouvant exister dans toutes les anémies, mais ne montant à un si haut degré que dans les ictères hémolytiques.

La plupart des observations donnent un taux de réticulocytes notable, cependant point aussi élevé qu'il est fré-

pernicieuses. On ne trouve pas de formes anormales de la série blanche (au maximum 2 myélocytes dans le cas de MANINI).

Ces altérations ne sont d'ailleurs nullement constantes; elles manquent dans plusieurs cas et par exemple, à de nombreux examens, chez notre malade (obs. n° 1) où les formules sont sensiblement normales.

La moëlle osseuse.

On conçoit, en présence de ces troubles importants de l'hématopoïèse, l'intérêt de l'examen de la moëlle osseuse, aisé à pratiquer par la ponction sternale. Cet examen a malheureusement été fait dans très peu de cas.

MICHEL : moëlle rouge sombre, riche d'éléments de la série rouge à des stades d'évolution divers, des proérythroblastes aux normoblastes orthochromatiques. Nombreuses formes leucocytaires dont la moitié est représentée par des lymphocytes petits et moyens typiques, le reste par des formes diverses d'évolution, de l'hémocytoblaste rare jusqu'aux polynucléaires neutrophiles et, en petit nombre éosinophiles. En conclusion : partielle mais évidente transformation lymphocytaire.

CAIN et CATTAN (Mars 1936) : moëlle peu active, réaction érythroblastique très accusée, surtout normoblastique; quelques normoblastes parfois en cinèse, pas de mégalo-blastes.

(Novembre 1936) : lame très pauvre en éléments de la série myéloïde; quelques myélocytes éosino et neutrophiles. Cellules souches exceptionnelles, nombreux normoblastes, quelques macroblastes, pas de mégalo-blastes, très rares hémato-blastes.

BRULÉ, HILLEMANT et GAUBE : très nombreux éléments par champ (plus de 20); réaction normoblastique considérable, grand nombre d'hémocytoblastes. Moëlle hyperrégénérative de l'ordre de la réaction observée en général dans les syndromes hémolytiques (plus de 50 % de normoblastes) (Dr ISCH-WALL).

Diathèse hémorragique.

La diathèse hémorragique passe ici tout-à-fait à l'arrière-plan.

Certes la thrombopénie a été notée dans les premières observations et MARCHIAFAVA, sans donner de chiffres, insiste à plusieurs reprises sur la rareté des plaquettes sanguines. On retrouve dans quelques cas des chiffres assez bas :

92.000 (GIFFIN), 96.000 (ROSENTHAL), 88.000 (SCHALLY).

Mais d'autres cas ont des chiffres plus élevés et sensiblement normaux (BARTA et GÖRÖG, BERGMARK, FALKIEWICZ et MUSIAL, LOLLI, CAIN et CATTAN) sans que l'on trouve de différence clinique appréciable entre ces observations. Nous notons nous-mêmes, à l'examen le plus récent de notre malade, 170.000 plaquettes.

Il y a souvent d'ailleurs des variations importantes qui ne permettent d'interpréter qu'avec réserve cette plaquetopénie, ainsi dans le cas d'IGLAUER et FRENBEISZ de 153.000 à 400.000.

— Les temps de saignement et de coagulation sont toujours sensiblement normaux, le signe du lacet négatif.

— On ne relève dans l'ensemble de nos observations que de rares incidents hémorragiques :

Une hémorragie intestinale inexplicquée dans le cas de MANINI (obs. n° 12), qui ne s'est pas reproduite ultérieurement. Rien ne permet d'affirmer qu'elle était en rapport avec l'anémie hémolytique avec hémoglobinurie-hémosidérimurie.

Epistaxis dans les cas de BARTA et GÖRÖG.

Epistaxis fréquents et hémorragies gingivales dans la deuxième observation d'HAMBURGER et BERNSTEIN, mais seulement dans la première année de la maladie.

Chez la malade de GIFFIN, à l'examen du fond d'œil : quelques hémorragies à la périphérie, mais pas du type habituel des hémorragies de l'anémie pernicieuse.

Dans l'observation de MARCHIAFAVA (obs. n° 4) seule, on trouve un syndrome hémorragique sérieux, apparu dans les suites opératoires de la splénectomie, en même temps que de la fièvre et des phénomènes pleuro-pulmonaires;

les globules rouges tombèrent alors à 800.000 puis 700.000 sans qu'il y eût hémoglobinurie. Ce syndrome extrêmement alarmant prit fin à la suite d'une transfusion. Il réapparut l'année suivante, douze jours après une nouvelle transfusion et entraîna la mort en quelques jours. Il est difficile dans ces conditions de le considérer comme faisant authentiquement partie de l'affection.

Hémolyse spontanée in vitro.

Nous voulons signaler ici une curieuse particularité du sang de ces malades, notée dans quelques cas : l'hémolyse spontanée *in vitro*.

Elle a déjà frappé l'attention de MICHELI : le sang étant mis à coaguler à 37°, le sérum est rose après une heure et demie à 2 heures (contrôle chez des sujets normaux ou atteints d'affections ou hémopathies diverses : il n'y a aucune trace d'hémolyse après 6 heures).

Si le sang est recueilli et maintenu à la température ambiante (18 - 20°), le sérum se conserve relativement plus limpide un long temps.

SCHALLY note de même, avec moins de précisions, que le sérum sanguin de sa malade est toujours un peu hémolysé.

Le même phénomène se retrouve chez notre malade et nous n'avons à peu près jamais pu avoir un sérum clair, non rosé, ce qui nous a empêché plusieurs fois de faire le dosage de la bilirubinémie par la méthode de l'anneau-limite et nous a gêné pour la recherche des hémolysines.

Nous avons en vain multiplié les précautions, recueilli le sang dans une seringue chaude ou directement dans un tube à essai chaud, placé immédiatement ce sang à l'étuve à 37°. Les premières gouttes de sérum transsudé ont une coloration normale, mais à mesure que le caillot se rétracte, une teinte rouge apparaît de bas en haut dans le sérum.

Au contraire, nous obtenons aisément un plasma clair en recueillant le sang avec les mêmes précautions dans une solution oxalatée isotonique chaude et en le centrifugeant aussitôt et rapidement. Il s'agit donc bien d'un

phénomène se produisant *in vitro* au cours de la coagulation.

Ce phénomène ne paraît d'ailleurs pas constant : ROSENTHAL note l'absence de laquage du sérum, que le sang coagule à la glacière, à la température du laboratoire ou à l'étuve. LOLLI de même. Il ne s'agit pas non plus d'un phénomène spécifique : le laquage rapide du sérum a été noté de longue date dans des cas assez divers et notamment dans de nombreuses observations d'hémoglobinurie *a frigore*.

STIGMATES DE L'HEMOLYSE

Tel est donc l'ensemble symptomatique : ictère avec urobilinurie, sans décoloration des matières fécales, avec ou sans splénomégalie, associé à une anémie, plus que suffisant pour orienter vers le diagnostic d'ictère hémolytique et qui conduit à pratiquer les diverses recherches susceptibles de mettre en évidence les stigmates de l'hémolyse anormale.

Résistance globulaire.

L'étude de la résistance globulaire est au premier plan de ces recherches. La notion d'un abaissement de la résistance osmotique des globules rouges *in vitro* aux solutions salines venant témoigner de l'anormale fragilité globulaire, permettrait de confirmer le diagnostic d'ictère hémolytique, congénital ou acquis. Mais à la grande surprise de la plupart des auteurs, qui ont répété à plusieurs reprises cette recherche, la résistance globulaire se montre généralement normale ou seulement très légèrement abaissée. Si certains auteurs ne précisent pas leur mode de recherche, nombre d'autres se mettent à l'abri de tout reproche en recourant à la technique des hématies déplasmatisées mise au point par WIDAL, ABRAMI et BRULÉ. Cette technique beaucoup plus sensible puisqu'elle s'adresse à des hématies qui ne sont plus en quelque sorte « protégées » par le sérum, permet dans nombre de cas d'ictère hémolytique acquis, de mettre en évidence une diminution de résistance osmotique qui, recherchée sur le sang total, serait passée inaperçue.

Nous allons passer en revue les divers résultats obtenus, en admettant comme normaux les cas où l'hémolyse initiale se fait dans des solutions contenant entre 0,48 et 0,42 % de chlorure de sodium.

— la majorité des cas ont ainsi une résistance globulaire normale (GUEX, HIJMANS VAN DEN BERGH 2 cas, SCHEEL, SALEN, ENNEKING, DONATI, BARTA et GÖRÖG, HITZENBERGER, ROSENTHAL, LOLLI, IGLAUER et FRENREISZ, HAMBURGER et BERNSTEIN 1^{re} cas).

— quelques cas ont une résistance globulaire très légèrement abaissée, avec hémolyse initiale se faisant de 0,49 à 0,52. (CHAUFFARD et TROISIER, BIFFIS, MANINI, NAZARI, LASCH, FALKIEWICZ et MUSIAL.

— Un seul cas montre une résistance franchement basse à de nombreux examens : celui de TRESTINI (obs. n° 28), où l'hémolyse initiale se fait de 0,55 à 0,75.

— Dans certains cas on a pu trouver une ou plusieurs fois une résistance un peu basse, mais à de nouveaux examens, elle était tout à fait normale (MICHELI-MARCHIAFAVA, BERGMARK, SCHALLY, HAMBERGER et BERNSTEIN 2^e cas). Il en est ainsi également dans le cas de CAIN et CATTAN (obs. n° 2) où l'hémolyse initiale lors du premier examen était à 0,50; ultérieurement (après la splénectomie) la résistance fut toujours normale, avec hémolyse initiale entre 0,48 et 0,40.

— Dans notre cas le premier examen fait sur les hématies déplasmatisées, mais sans précaution particulière, montrait une nette fragilité globulaire : 0,54 ; 0,52 ; 0,44.

Nous avons repris alors cette recherche en nous maintenant à la température de 37° : le sang est recueilli dans une seringue à 37°, les hématies sont lavées à 37°, les tubes à hémolyse et les solutions sont portées à 37°. Grâce à ces précautions la résistance globulaire s'est montrée normale à des examens répétés : 0,42 ; 0,38 ; 0,34.

Il s'agit là en réalité de précautions de technique qui n'ont rien de nouveau : WIDAL, ABRAMI et BRULÉ y insistaient déjà, mais qui la plupart du temps sont négligées. Certains sangs sont très fragiles au moindre changement de température et le simple prélèvement dans une seringue froide, le séjour du sang oxalaté à la température du labo-

ratoire suffisent à faire apparaître une légère hémolyse. Il est alors impossible de tenir compte d'un abaissement de résistance globulaire sur ces hématies déjà fragilisées. Au contraire le prélèvement à 37°, la centrifugation immédiate et rapide du sang recueilli dans une solution oxalattée chauffée à 37°, permettent d'obtenir un plasma clair, sans trace d'hémoglobine dissoute et des hématies non altérées.

(Il faut signaler que la même influence du refroidissement se retrouve dans l'apparition de l'auto-agglutination des hématies : MM. BRULÉ, HILLEMAND et BONNARD ont particulièrement étudié ce fait en rapportant un cas de grande auto-agglutination des hématies).

Une nouvelle preuve à l'appui de cette notion a été encore récemment apportée par MM. DE GENNES, SALLES et WILLOT qui dans un cas d'ictère hémolytique datant de deux ans, chez une femme de 57 ans, avaient lors du prélèvement de sang à la température de la salle, un sérum laqué immédiatement et une hémolyse totale des hématies déplasmatisées dans la solution physiologique. Au contraire, après prélèvement et mise dans un matériel à 37°, l'hémolyse initiale n'avait plus lieu que dans une solution saline à 0,58 %, l'hémolyse moyenne à 0,44, l'hémolyse totale à 0,32.

On est donc en droit de se demander si, pour les observations qui comportent un léger abaissement de résistance globulaire, les résultats n'auraient pas été absolument normaux en s'entourant des mêmes précautions contre le refroidissement du sang (qu'aucun auteur ne signale avoir prises). On est en tous cas en droit de conclure que l'ensemble des cas d'anémie hémolytique avec hémoglobinurie-hémosidérinurie ne s'accompagne pas de fragilité globulaire.

Cette notion suffit déjà à les écarter du type classique des ictères hémolytiques congénitaux ou acquis.

Auto-agglutination des hématies.

L'auto-agglutination des hématies constitue après la fragilité globulaire un élément important parmi les caractères hématologiques des ictères hémolytiques. WIDAL,

ABRAMI et BRULÉ qui l'ont les premiers étudiée l'ont notée dans les ictères hémolytiques acquis, tandis qu'elle manque dans le type congénital et est exceptionnelle en dehors des ictères hémolytiques.

Elle a été ici très rarement recherchée : BARTA et GÖRÖG, CAIN et CATTAN et nous-mêmes ne l'avons pas notée. Par contre, l'épreuve est positive dans les cas de MANINI, et de FALKIEWICZ et MUSIAL.

Les hémolysines.

En l'absence de la fragilité globulaire attendue, il est nécessaire de rechercher la présence d'hémolysines libres dans le sérum. Leur rôle est en effet démontré de longue date non seulement dans les processus hémolytiques locaux, mais aussi dans certains processus hémolytiques généraux (thèse de J. TROISIER), l'existence d'autolysine (lyse des globules rouges du malade par son propre sérum) ou d'isolysine (lyse des globules rouges du malade par sérum étranger) apportant un témoignage *in vitro* d'une altération plasmatique.

On sait d'ailleurs que la recherche des isolysines doit tenir compte de la règle des groupes sanguins : si on emploie une technique particulièrement sensible, l'isohémolyse apparaît comme un phénomène normal, parallèle à l'iso-agglutination ; en d'autres termes lorsque le sérum d'un sujet agglutine les hématies d'un autre sujet, il contient normalement des isolysines agissant sur les hématies de ce sujet. Il faut donc pour qu'une hémolyse soit considérée comme pathologique, qu'elle soit produite par le sérum malade sur des hématies appartenant au même groupe que ce sérum, ou sur des hématies du groupe IV, qui ne sont agglutinées ni hémolysées par aucun sérum normal.

Ceci dit, on peut se considérer comme à l'abri de ces causes d'erreur si l'on ne tient compte que d'une hémolyse rapide et franche, massive après une demi-heure à deux heures de contact à 37°.

Cette recherche faite dans une quinzaine d'observations et souvent à plusieurs reprises, s'est révélée dans la plupart des cas négative :

— On note l'absence d'auto et d'isolysine dans les ob-

servations de HIJMANS VAN DEN BERGH (2 cas), BIFFIS, MANINI, SALEN, BARTA et GÖRÖG, LOLLI, FALKIEWICZ et MUSIAL.

— ENNEKING trouve auto et isolysine après addition de sérum de cobaye. L'hémolyse se produit à 37° et à la température du laboratoire, aussi bien après refroidissement préalable à 0° ou simplement à la température du laboratoire; elle ne se produit pas si le mélange sérum-globules reste à 0°.

MARCHIAFAVA trouve une isolysine.

IGLAUER et FRENREISZ notent que le sérum prélevé pendant la crise hémoglobininurique n'a pas de pouvoir hémolytique, même après addition de complément. Le sérum hémolyse à 37° comme après refroidissement seulement les globules rouges des autres groupes (II, III, IV). Il nous semble donc qu'on ne peut parler là véritablement d'isolysine.

SCHALLY note l'existence d'une autolysine après 24-48 heures à 37° (mais ce délai paraît bien long pour laisser à l'épreuve toute sa valeur), et l'absence d'isolysine.

HAMBURGER et BERNSTEIN dans leur premier cas ont auto et isolysine pendant le paroxysme, disparaissant après.

CAIN et CATTAN ne trouvent en 1934 ni auto ni isolysine mais notent en 1936 une isolysine pour les globules du même groupe (II) que leur malade.

Enfin, dans notre cas (malade du groupe IV) :

Pas d'autolysine : le plasma du malade n'hémolyse ses propres hématies en aucune condition : ni directement à 37° ni à la température du laboratoire, ni après passage à la glacière 15 et 30 minutes.

Présence d'isolysine constatée à diverses reprises sur des globules rouges de sujets différents :

Le 24-10-1936 : plasma du malade + G. R. étrangers mis 10' à 0° puis 2 heures à 37° = hémolyse.

9-11-1937 : plasma + G. R. étrangers mis directement à 37°; mis 15' et 30' à 0° puis 1 heure à 37° = hémolyse.

8-12-1937 : plasma + G. R. étrangers mis directement à 37°; laissés à la température du laboratoire; mis 15' et 30' à 0° = hémolyse.

Après ces deux méthodes de recherches : résistance globulaire, recherche des hémolysines, auxquelles il est classique de recourir en présence de tout processus hémolytique dont on veut faire la preuve, il faut rapporter quelques techniques d'usage beaucoup moins courant.

Fragilité globulaire spéciale.

WIDAL et PHILIBERT signalaient en 1907 que parfois les hématies fragiles des ictères hémolytiques hémolysent sous l'influence de sérums humains normaux, naturellement inactifs vis à vis des hématies normales. Le même fait était signalé par WIDAL, ABRAMI et BRULÉ chez deux malades atteints d'ictère hémolytique acquis. On le retrouvait également dans d'autres circonstances pathologiques : FOIX et SALIN le trouvaient notamment dans un cas d'hémoglobinurie *a frigore*; la réaction de Donath et Landsteiner étant négative chez ce malade, ils attribuaient le rôle essentiel dans ce cas à cette « fragilité globulaire spéciale ». Ce phénomène ne serait d'ailleurs nullement spécifique, comme le remarquaient ces auteurs qui l'avaient recherché sur divers sujets.

En ce qui concerne nos observations, SCHALLY note qu'il y a hémolyse des globules rouges de sa malade par le sérum normal.

J. GUÉX note également une fragilité globulaire spéciale chez le malade qu'il a étudié avec MM. LEMIERRE et KORILSKY (obs. n° 3) : les globules du malade sont fragilisés à une substance dont le sérum normal est plus riche que le sérum du malade.

Dans notre cas l'épreuve a été une fois positive, une fois négative.

Cinélyse et érythro dialyse.

Il s'agit ici de procédés nouveaux pour la mise en évidence de la fragilité globulaire, qui commencent à peine à être appliqués aux cas pathologiques. Notre collègue Mlle ABADI qui leur a consacré sa thèse récente a apporté les premiers résultats de ces méthodes, confrontés avec les données cliniques et a bien voulu examiner notre malade à ce double point de vue.

La *cinélyse*, étude cinétique de l'hémolyse *in vitro*, renseigne sur les variations du temps d'hémolyse complète et sur le nombre relatif de globules rouges dont l'atteinte pathologique détermine ces variations. Pour un même sang, il n'y a pas une cinélyse, mais des cinélyses, suivant les substances hémolysantes employées. Dans la totalité des cas étudiés par l'auteur, à une exception près, l'accroissement du temps de cinélyse à l'eau caractérise l'état pathologique des globules rouges. La cinélyse lui a ainsi permis de déceler des troubles hémolytiques des hématies dans différents syndromes où la résistance globulaire demeurerait normale.

Le temps de cinélyse des globules provenant de sangs normaux (lavés au sérum glucosé puis laqués à l'eau) est en moyenne de 75 secondes. On considère comme anormaux des temps de cinélyse inférieurs à 55 secondes et supérieurs à 90 secondes.

L'*érythrodialyse*, étude de la dialyse des sels intra-globulaires, a montré qu'en général la sortie des sels précède la sortie de l'hémoglobine. Dans les sangs normaux les sels intra-globulaires commencent à sortir dans le milieu ambiant après addition en moyenne de 4 à 5 unités de digitonine et l'hémoglobine après 10 à 12 unités, c'est-à-dire que les sels commencent à diffuser nettement avant l'hémoglobine. Lorsque l'hémoglobine apparaît, les globules rouges ont perdu de 2 à 3 % en moyenne de leurs sels. L'érythrodialyse a permis de mettre en évidence des variations plus ou moins importantes de la perméabilité globulaire aux sels dans différents syndromes pathologiques. Dans la majorité de ces syndromes la perméabilité aux sels est diminuée.

Il convenait de faire l'exposé de ces notions avant de rappeler les résultats obtenus par Mlle ABADI dans notre cas : Le 26-1-37 (G. R. 2.640.000 — Hb 45 %).

Résistance globulaire (ClNa) = 0,44; 0,42; 0,32).

Temps de cinélyse à l'eau = 137 secondes.

Temps de cinélyse à la digitonine = 64 secondes.

Etude électrique : les sels intraglobulaires et l'hémoglobine apparaissent en même temps à 60 unités de digitonine.

Il faut en conclure que la cinélyse à l'eau est allongée; celle à la digitonine diminuée; qu'il y a diminution importante de la perméabilité aux sels et à l'hémoglobine.

Ces résultats plaident, selon l'auteur, en faveur d'un processus hémolytique des globules eux-mêmes.

Tels sont les résultats de ces recherches qui, si elles ne permettent à l'heure actuelle guère de conclusion, seront sans doute appelées, expérimentées sur une plus grande échelle, à jouer un certain rôle comme procédés de mise en évidence *in vitro* d'une hémolyse pathologique.

En conclusion : le syndrome ictéro-anémique de la maladie de MARCHIAFAVA-MICHELÌ se présente comme un ictère analogue cliniquement aux ictères hémolytiques, avec ou sans splénomégalie, associé à une anémie progressive, mais où manquent dans l'ensemble des cas les stigmates classiques de l'hémolyse : la diminution de résistance globulaire propre aux ictères hémolytiques, la présence d'hémolysine libre dans le sérum propre aux ictères hémolytiques.

Le syndrome hémoglobinurie hémossidérinurie

Nous réunissons ici ces deux manifestations cliniques bien distinctes, mais représentant toutes deux l'élimination par la voie urinaire de pigment d'origine sanguine, apportant ainsi, bien plus encore que le syndrome ictéro-anémique, la preuve de l'hémolyse pathologique dans la maladie de MARCHIAFAVA-MICHELÌ.

L'HÉMOGLOBINURIE

Si l'hémoglobininurie est aisée à reconnaître, elle n'en constitue pas moins ici un symptôme fort propre à dérouter longtemps le diagnostic; une fois éliminées les hémoglobi-

globinuries symptomatiques, toxiques ou infectieuses, elle oriente en effet formellement vers le diagnostic d'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*, seule forme d'hémoglobinurie primitive jusqu'à maintenant bien individualisée. Les recherches multipliées dans le but de confirmer ce diagnostic viendront prouver qu'en fait l'hémoglobinurie est ici sans rapport avec le froid et que le processus en cause est tout différent.

Nous étudierons :

- d'abord la crise typique d'hémoglobinurie paroxystique;

- puis les recherches de laboratoire auxquelles elle donne lieu;

- puis les formes atypiques : des formes frustes aux formes prolongées et aux formes à rythme nocturne ;

- enfin, à l'opposé de toutes ces formes spontanées, les crises provoquées.

1) Crise typique d'hémoglobinurie.

Spontanéité.

Cette crise ressemblerait beaucoup au paroxysme de la maladie de HARLEY, si elle ne survenait pas en dehors de tout refroidissement. Dans de nombreux cas, la première crise reconnue s'est produite en plein été, et les crises se répètent sans que rien permette de mettre en cause le froid. A peine peut-on signaler quelques exceptions : le malade de MARCHIAFAVA et NAZARI eût une crise après un voyage de nuit en voiture découverte; celui de SALEN, fontainier, était exposé à l'humidité; celui de DONATI eût une crise après une course sous la pluie; celui de NAZARI après une course en montagne en Janvier; dans notre observation enfin on ne relève qu'une seule crise déclanchée par une sortie nocturne. Mais chez ces malades, comme chez tous les autres, les crises se répètent après leur mise en observation, au repos, alors qu'entourés de toutes les précautions possibles, ils ne quittent pas le lit ou la chambre. On croit d'abord pouvoir invoquer un refroidissement minime qui peut être suffisant chez un hémoglobinurique *a*

frigore très sensible, mais il faut à la longue se rendre à l'évidence : le froid ne joue aucun rôle dans le déclenchement des crises. Le résultat constamment négatif de l'épreuve du bain froid vient, comme nous le verrons, confirmer entièrement cette observation.

Quant aux autres facteurs invoqués quelquefois par les malades, ils ne présentent aucune constance et ne paraissent guère pouvoir jouer qu'un rôle tout à fait épisodique.

— L'hémoglobinurie est indépendante des fatigues physiques, des attitudes corporelles; quelques auteurs, dans le but de la rattacher à l'« hémoglobinurie de la marche », classique à l'égal de l'hémoglobinurie *a frigore* chez les auteurs allemands, ont en vain essayé de la provoquer par marche prolongée, par lordose lombaire.

— Elle est indépendante de tout facteur alimentaire.

— Elle paraît en général indépendante des facteurs infectieux occasionnels : les infections intercurrentes, grippe, infection rhino-bronchique, pyélo-cystite, signalées dans quelques cas, ne paraissent pas provoquer de nouveaux paroxysmes et leur pronostic n'est aggravé que par l'anémie déjà intense du malade.

Un seul cas fait nettement exception à cette règle, celui de SCHALLY : chez sa malade un des premiers accès survint lors d'une « septico-pyohémie » avec abcès cutanés; en même temps que chaque accès se manifeste un foyer de suppuration, le plus souvent au niveau des sinus crâniens.

Description de la crise.

La crise se déroule de façon sensiblement analogue aux paroxysmes typiques de l'hémoglobinurie *a frigore*.

Le début est marqué par des troubles de l'état général : frissons, ascension thermique souvent au delà de 39°, avec malaises divers : agitation, anxiété, angoisse précordiale.

Il s'y ajoute bientôt des manifestations douloureuses diverses, généralement assez intenses, beaucoup plus intenses même qu'il n'est habituel dans l'hémoglobinurie *a frigore*. Ce sont le plus souvent des manifestations abdominales, localisées à l'épigastre, à la région sous-hépatique ou à la région splénique ou diffuses, à type de crampes ou

de pesanteur, avec nausées, puis vomissements alimentaires et bilieux.

Les cas sont aussi nombreux où les manifestations douloureuses sont uniquement lombaires ou lombo-sacrées, uni ou bilatérales. On a également noté des paresthésies des extrémités, fourmillements dans les mains et les pieds (SALEN).

Dès cette période on note souvent de l'albuminurie.

— Au bout de quelques heures l'hémoglobinurie fait son apparition tandis que, dans la plupart des cas, la fièvre tombe, les manifestations douloureuses s'apaisent, laissant seulement le malade abattu.

Les urines sont alors d'aspect caractéristique, allant selon les descriptions, du rouge-sang à la couleur « vin de marsala » et au noir-café.

L'excrétion d'hémoglobine peut ne durer que quelques heures et après 3 ou 4 mictions les urines sont éclaircies, (mais on y trouve encore de l'albumine), ou bien être un peu plus longue, durer un ou deux jours.

C'est alors qu'apparaissent comme manifestations, si l'on peut dire, post-critiques, non seulement un état anémique plus ou moins marqué, ou l'accentuation de l'anémie préexistante, qui va de soi après cette grosse perte de pigment sanguin, mais aussi, exactement comme après les paroxysmes sévères d'hémoglobinurie *a frigore*, un véritable ictère hémolytique aigu : ictère franc ou simple subictère dont ce peut être la première apparition; urobilinurie accrue; enfin poussée congestive du foie et de la rate qui peut n'être accessible à la palpation qu'à ce moment. Cet état s'atténue bientôt, mais se prolonge et se confond avec l'état ictéro-anémique permanent de ces malades.

Examen des urines.

La présence des réactions du sang (WEBER, MEYER, ESCOFFIER) d'une part, l'absence d'autre part, à l'examen microscopique du culot de centrifugation, de globules rouges permettent de poser le diagnostic d'hémoglobinurie.

L'examen spectroscopique de l'urine centrifugée confirme ces renseignements; il montre des raies d'absorption ca-

ractéristiques de l'hémoglobine ou de l'oxyhémoglobine. Quelques auteurs ont noté aussi à différentes reprises le spectre de la méthémoglobine, de l'hématine; mais, comme le remarque BINGOLD, la transformation de l'hémoglobine peut se faire dans le bocal d'urines, si l'examen n'est pas immédiat, et l'on n'en conclura pas à l'excrétion de méthémoglobine.

CHABROL et BÉNARD émettaient la même opinion à propos de l'hémoglobinurie *a frigore* en écrivant que la méthémoglobinurie laisse presque toujours supposer une transformation de l'hémoglobine sinon dans le bocal d'urines, au moins dans la vessie. Il en est de même pour l'hématine et on ne l'observe presque jamais sur des urines fraîches.

Il faut noter encore, pour être complet, l'existence d'un dépôt abondant d'urates.

Au microscope on trouve, outre les cristaux d'urates, quelques globules rouges, très rares et sans aucune proportion avec la couleur sanglante de l'urine, quelques débris et « ombres » d'hématies. Quant aux autres caractères du sédiment, nous les étudierons à propos de l'hémosidérinurie.

Mais un caractère beaucoup plus intéressant de l'urine hémoglobinique, signalé seulement dans ces dernières années par BINGOLD, est la *disparition de la catalase*. On sait que le sang normal (ou mieux l'hémoglobine) décompose l'eau oxygénée avec libération d'oxygène moléculaire et formation d'une écume abondante. Cette action est due à un ferment anti-peroxydasique, la catalase. Si on détruit ce ferment par chauffage (point critique 73°), il n'y a pas formation d'écume et le sang est en quelques instants décoloré avec disparition du spectre de l'hémoglobine.

BINGOLD paraît avoir été le premier à remarquer que l'hémoglobine excrétée dans l'urine, et ses dérivés, ne contiennent pas de catalase active. L'urine hémoglobinique est ainsi complètement décolorée par addition de quelques gouttes d'H₂O₂. La disparition de la catalase n'est pas attribuable à l'urine, car si l'on ajoute quelques gouttes de sang veineux à une urine normale, le développe-

ment gazeux par addition d'H²O² se fait comme sur le sang lui-même ou sur une solution d'hémoglobine.

BINGOLD retrouve le même phénomène dans tous les cas d'hémoglobinurie de causes diverses qu'il a étudiés et le considère comme lié à tout processus hémolytique avec hémoglobinurie consécutive. Il est également signalé par SCHALLY (qui trouve par contre la catalase normale dans un cas d'hémoglobinurie *a frigore*) et par FALKIEWICZ et MUSIAL ; nous-mêmes l'avons noté aussi chez notre malade (obs. n° 1).

La disparition de la catalase, ainsi relevée dans toutes les observations où elle a été recherchée, mériterait donc d'être étudiée systématiquement dans tous les cas d'hémoglobinurie. Nous verrons ultérieurement l'importance pathogénique que BINGOLD lui accorde.

Tels sont le déroulement de la crise hémoglobinurique et les caractères des urines.

2) Examens spéciaux.

Comme nous y avons déjà insisté, pour aussi peu évidente que soit l'influence du froid dans un tel paroxysme, on s'oriente inévitablement vers le diagnostic d'hémoglobinurie *a frigore* et l'on recherche les éléments propres à le confirmer :

— La syphilis, souvent méconnue, cliniquement inapparente, mais se traduisant dans la quasi-totalité des cas par des réactions sérologiques positives.

— La reproduction de la crise hémoglobinurique par l'épreuve du bain froid.

— Le test de DONATH et LANDSTEINER.

Recherche de la syphilis.

La syphilis a été recherchée de façon minutieuse et répétée dans à peu près tous les cas, cliniquement et sérologiquement, dans le sang, quelquefois dans le liquide céphalo-rachidien, par les réactions de BORDET-WASSERMANN et les diverses réactions de déviation du complément, selon les techniques les plus diverses. Tous les examens ont été constamment et dans tous les cas négatifs. Seule la ma-

lade de CAIN et CATTAN a eu une fois une réaction de Wassermann légèrement positive dans le sang, qui n'est plus notée par la suite. Il n'y a donc pas même à discuter une simple coïncidence, qui aurait été fort admissible sur 31 observations.

Plusieurs malades ont en outre été soumis — par acquit de conscience — à un traitement spécifique d'épreuve, toujours resté sans résultat. Nous avons de même chez notre malade multiplié les examens sérologiques, sans avoir jamais un seul résultat positif, même après réactivation.

Epreuve du froid.

L'épreuve du froid n'est faite que dans douze observations. Cependant son résultat constamment négatif permet de conclure catégoriquement : on ne parvient pas à déclancher l'accès hémoglobinurique par le froid.

MANINI fait simplement l'épreuve d'EHRlich, classique épreuve dite « du doigt » : un doigt lié à sa base est plongé dans l'eau glacée, on recherche ensuite l'hémoglobinémie sur le plasma provenant de ce doigt même. C'est ainsi qu'EHRlich a été un des premiers à montrer que le froid suffissait bien par lui-même à provoquer chez les hémoglobinuriques *a frigore* une hémolyse intra-vasculaire. Cette épreuve a été, à vrai dire, critiquée et on a objecté notamment que l'arrêt de la circulation dans le doigt lié pouvait suffire à provoquer une hémolyse locale.

Aussi préfère-t-on, de façon plus brutale mais plus sûre, chercher à provoquer un paroxysme hémoglobinurique par refroidissement : soit bain de pied froid, soit immersion des mains et des avant-bras dans l'eau froide. On a fait varier l'intensité du refroidissement de 15° à 0° et sa durée de quelques minutes à une demi-heure.

GIFFIN a aussi eu recours à l'application de sacs de glace sur les lombes. Nous avons nous-même infligé à notre malade un bain de pied à 15° durant 30 minutes et une immersion des mains dans la glace pendant 15 minutes. Toutes ces épreuves sont restées sans résultat; il n'y eut ni hémoglobinurie, ni le moindre trouble de l'état général, ni même apparition d'une albuminurie susceptible, comme

on le sait, de représenter dans la maladie de HARLEY, une crise fruste ou abortive.

Ces résultats nous paraissent donc tout-à-fait concluants, sachant avec quelle facilité, quelle régularité, on déclenche la crise chez les hémoglobinuriques *a frigore*, une fois trouvée la susceptibilité du malade. C'est par exemple une immersion des mains dans l'eau à $+ 5^{\circ}$ ou $+ 10^{\circ}$ qui suffit pour voir apparaître au bout de 10 à 15 minutes le frisson, les malaises, et une demi-heure ou une heure plus tard l'hémoglobinurie.

Test de DONATH et LANDSTEINER.

Le test de DONATH et LANDSTEINER est considéré comme le stigmate permanent de l'hémoglobinurie *a frigore*. Il constitue une véritable reproduction expérimentale de l'hémolyse par action plasmatique sous l'influence du froid. DONATH et LANDSTEINER ont montré en 1904 que le sérum de l'hémoglobinurique hémolysait ses propres hématies ou des hématies humaines quelconques lorsqu'on refroidissait le mélange à 0° pendant 30 minutes, puis qu'on le portait 2 heures à 37° . WIDAL et ROSTAINE, puis WIDAL, ABRA-MI et BRISSAUD ont étudié le mécanisme de cette réaction et apporté les modifications de technique qui peuvent être nécessaires pour sa mise en évidence.

Le sang renferme sensibilisatrice hémolytique, complément et anti-hémolysine qui se neutralisent à 37° . Chez les hémoglobinuriques, cet équilibre est instable et il est rompu par le refroidissement. C'est la labilité du complexe hémolysine-antihémolysine (se dissociant facilement par le froid), qui est l'élément pathologique, la tare humorale. Sensibilisatrice puis complément, dissociés, se fixent sur l'hématie et l'hémolyse se fait à la température de 37° .

La réaction pourra être négative :

— Si la durée du refroidissement est trop prolongée (l'anti-hémolysine finit malgré le froid par se combiner à nouveau avec sensibilisatrice et complément sur l'hématie).

— Si la durée du refroidissement est au contraire insuffisante (adhésion trop forte de l'anti-hémolysine au complément).

-- S'il y a insuffisance de complément dans le sérum du malade : il est alors nécessaire, après fixation de la sensibilisatrice sur les hématies, d'ajouter du sérum complémentaire, ou de remplacer le plasma du malade par un sérum riche en complément. Aussi la technique, modifiée par WIDAL, ABRAMI et BRISSAUD, est-elle la suivante :

1° Sérum ou plasma du malade + hématies du malade ou étrangères, mis à 0° un temps variable (par exemple 5-15-30 minutes).

2° Puis rejeter le plasma, laver les hématies au sérum physiologique à 0°, ajouter sérum normal ou mieux sérum de cobaye.

3° Porter à 37°, lire le résultat après une demi-heure à 2 heures.

En ce qui concerne nos observations :

— La réaction n'a pas été faite dans 8 cas.

— Tous les autres comportent un résultat négatif. Dans nombre d'entre eux, la réaction a été faite à plusieurs reprises, et les auteurs précisent avoir pris les précautions de technique moderne, avoir fait l'addition de complément. Ces résultats cadrent bien avec la notion généralement admise de la spécificité de la réaction de DONATH et LANDSTEINER. (Nous n'avons pas à discuter ici les cas anciens d'hémoglobinurie *a frigore* authentiques où il n'y aurait pas eu de réaction de DONATH et LANDSTEINER, mais où l'on peut toujours se demander si la technique n'a pas été insuffisante).

Ces résultats cadrent également avec les éléments cliniques relevés dans ces observations (pas de rôle du froid — épreuve du froid négative — pas de syphilis) qui les séparent complètement de l'hémoglobinurie *a frigore*.

— En ce qui concerne notre cas, les difficultés d'interprétation sont tout autres :

Une première recherche pratiquée selon la technique classique (30' à la glace puis 2 h. à 37° sans addition de complément) resta complètement négative.

Nous avons repris la recherche en suivant la technique de WIDAL, ABRAMI et BRISSAUD : on en trouvera le détail dans notre observation (n° 1); rappelons-en simplement les résultats :

1) Nous n'avons jamais eu d'hémolyse des hématies du malade refroidies au contact de leur sérum.

2) Pour les hématies témoin refroidies un temps variable au contact du plasma du malade, nous avons une réaction une fois seulement positive (après 10' à la glace) et quatre fois négative.

3) En remplaçant le plasma après le refroidissement par un sérum témoin, nous avons une réaction une fois subpositive, deux fois positive et une fois négative.

4) En remplaçant le plasma après refroidissement par du sérum de cobaye, la réaction fût une fois positive.

Ultérieurement nous avons eu hémolyse dans les tubes avec plasma du malade + hématies témoin passés 15-30' à 0°, mais nous avons une hémolyse encore plus nette dans le tube mis directement à 37°, sans passage à la glace, avec toutes les précautions contre le refroidissement à la température du laboratoire. De même nous avons eu une hémolyse égale dans les tubes passés 15-30' à 0° (sans retour à 37°) et dans ceux mis de suite à 37° (en évitant tout refroidissement au cours des manipulations), ainsi que dans ceux laissés à la température du laboratoire (donc sans le passage à 37° qui est nécessaire pour l'hémolyse dans le phénomène de DONATH et LANDSTEINER). Nous avons donc alors une isolysine active aussi bien à 0° qu'à la température du laboratoire et qu'à 37°.

L'inconstance des résultats obtenus ne nous permet donc pas de conclure à l'existence d'une réaction de DONATH et LANDSTEINER franche et permanente, telle qu'on l'observe, avec les précautions sur lesquelles nous avons insisté, dans l'hémoglobinurie *a frigore*.

La réaction de DONATH et LANDSTEINER reste ainsi pour l'ensemble des cas négative, prenant toute sa valeur après des recherches répétées, et confrontée avec les données de la clinique.

Hémolyse en atmosphère d'acide carbonique.

HIJMAN VAN DEN BERGH avait constaté au cours d'études sur l'hémoglobinurie *a frigore* que le sérum des malades exerçait une action hémolysante très forte sur les globules

étrangers et sur ses propres globules pour peu que l'on abaissât la température de quelques degrés (jusqu'à 25° par exemple), à condition que le mélange fût conservé pendant ce temps (2 heures) dans une atmosphère chargée d'acide carbonique. Il fallait donc le concours de CO² et du refroidissement pour obtenir l'hémolyse.

CO² est — selon HIJMANS VAN DEN BERGH — un agent capable de révéler :

— soit l'existence de substances hémolysantes anormales;

— soit une diminution de la résistance des globules rouges mis en présence des substances hémolysantes normales.

HIJMANS VAN DEN BERGH reprit ces expériences (obs. n° 6) et en conclut :

Le sérum du malade n'a d'action hémolysante sur les globules étrangers en aucune condition; les globules du malade sont détruits par son sérum et par sérum étranger sous CO² et à la T° du laboratoire. L'activité des substances hémolysantes est détruite par chauffage à 50° - 1/2 heure et n'est pas rétablie par addition de sérum complémentaire. (Il ne s'agirait donc pas à proprement parler d'une hémolysine). Les résultats sont d'ailleurs variables : huit jours plus tard, le sérum du malade hémolyse ses globules dans les mêmes conditions; le sérum étranger hémolyse les globules du malade dans toutes les conditions. Il y a donc une fragilité globulaire anormale ne se manifestant pas au contact des solutions de chlorure de sodium.

Ces épreuves d'hémolyse à l'acide carbonique n'ont été répétées que dans 3 cas : par HIJMANS VAN DEN BERGH lui-même dans son deuxième cas, par BIFFIS et par IGLAUER et FRENREISZ, avec un résultat négatif, aussi ne les rapportons-nous que pour mémoire.

En conclusion : nous ne trouvons dans l'ensemble de nos observations aucun élément en faveur d'un diagnostic d'hémoglobinurie *a frigore* déjà cliniquement improbable :

— ni syphilis;

— ni crise provoquée par le bain froid;

— ni test de DONATH et LANDSTEINER.

3) Variétés cliniques de l'hémoglobinurie.

Nous avons décrit un paroxysme voisin de ceux de la maladie de HARLEY, mais ce tableau est loin de résumer tous les aspects de l'hémoglobinurie, extrêmement polymorphe chez ces malades.

1) Leurs crises ne sont habituellement pas aussi complètes et la *manifestation prédominante* est variable.

Le frisson et la fièvre sont des plus fréquents : le malade a des poussées de fièvre avec émission d'urines malaga (CHAUFFARD et TROISIER).

D'autres ont eu à plusieurs reprises des douleurs abdominales avec vomissements, et ont remarqué incidemment que lors de la crise les urines étaient noires. Ainsi le malade de BIFFIS a trois crises rapprochées, une de deux jours, deux de 12 à 18 heures, accompagnées de douleurs abdominales ou épigastriques et précordiales. Il se rappelle avoir eu autrefois les mêmes douleurs précédant l'émission d'urines noires.

D'autres encore ont surtout des douleurs lombaires : ainsi le malade de MICHELI et de MARCHIAFAVA, après avoir eu durant la nuit quelques douleurs lombo-sacrées, a présenté au matin un léger ictère conjonctival et des urines rouge-sombre, hémoglobiniques. Plus tard ses crises furent marquées par un malaise général et des douleurs lombo-sacrées très intenses, diffusant à la partie postérieure de la cuisse.

II) *Formes à hémoglobinurie retardée.* — Plus particuliers sont les cas où l'excrétion de l'hémoglobine paraît très tardive et postérieure à l'ictère. Ainsi chez la malade de GIFFIN le début se fait par malaises, céphalée, état subfébrile; après 1 à 2 jours, il y a accentuation de l'ictère, et 3 à 4 jours après, apparition de l'hémoglobinurie.

Il en est de même chez notre malade qui raconte ses crises comme des poussées d'ictère accompagnées d'urines très foncées et chez qui les accidents se manifestent de la manière suivante :

Début par des douleurs très violentes à l'hypochondre droit persistant deux à trois jours, accompagnées de dou-

leurs lombaires, sensation de fatigue, courbature extrême; l'ictère apparaît le deuxième ou troisième jour, tandis que les phénomènes douloureux s'apaisent; en même temps les urines deviennent extrêmement foncées, noires comme du café; au bout de 48 heures, tout le syndrome s'amende : les urines s'éclaircissent, l'ictère s'atténue...

III) Aux formes sévères s'opposent les *formes légères* : les signes généraux : frisson, fièvre, malaise, peuvent manquer ou sont discrets : simple fatigue, léger clocher thermique à 38°; les troubles digestifs, les douleurs abdominales et lombaires manquent souvent totalement. Le malade remarque simplement que, à un malaise assez vague de quelques heures ou une journée, correspond l'émission d'urines noires. Dès le lendemain il peut reprendre son travail. Chez un malade mis en observation pour anémie hémolytique, seul l'examen quotidien du bocal d'urines fait reconnaître l'épisode hémoglobinurique. -

IV) A ces formes légères il convient de rattacher des *formes dégradées* :

Crises albuminuriques transitoires telles que les décrit SALEN, et qui sont classiques chez les hémoglobinuriques *a frigore* : dans les intervalles l'urine était en règle normale. Seulement quelquefois, quelques échantillons donnèrent une réaction de l'albumine légèrement positive sans hémoglobine. L'une de ces fois le malade signala qu'il avait eu de légers symptômes, si bien qu'on pouvait se demander si ces albuminuries de courte durée ne marquaient pas des états analogues aux crises abortives de l'hémoglobinurie.

Crises abortives (ROSENTHAL) : au lieu des crises antérieures, surviennent maintenant plus souvent des attaques fébriles de peu de jours jusqu'à 38°5 avec accentuation de la couleur rouge-rubis des urines, que le patient désigne formellement comme des crises abortives.

V) Aux formes paroxystiques de quelques heures à un ou deux jours s'opposent les *formes prolongées*, où, avec des troubles plus ou moins intenses, souvent un état sub-fébrile, l'hémoglobinurie persiste durant des jours, des semaines, ou même des mois; dans le cas de FALKIEWICZ

et MUSIAL, à part deux jours d'interruption, l'hémoglobinurie se maintint de façon permanente pendant les cinq mois d'observation.

VI) *Périodicité de l'hémoglobinurie, rythme nocturne.* — Le retour des paroxysmes hémoglobinuriques se fait à des intervalles très variables, de quelques jours dans certains cas, de plusieurs mois dans d'autres. Quelquefois plusieurs crises se succèdent de façon subintrante, puis le malade entre dans une période d'accalmie d'une certaine durée. Mais la particularité la plus remarquable, et notée dans la moitié des observations, est la survenue nocturne des crises ou bien, en l'absence de tout symptôme de crise, l'excrétion nocturne de l'hémoglobine.

La crise peut être uniquement nocturne : les symptômes se déroulent durant la nuit, les urines du matin sont rouge-sombre ou noires, celles de l'après-midi à nouveau claires (SALEN).

Elle peut alterner avec des crises plus franches de jour ; le malade de ROSENTHAL a l'impression que des crises plus courtes se produisent dans le courant de la nuit et se répètent les nuits suivantes. La deuxième malade d'HAMBURGER et BERNSTEIN résume de façon très simple son état : « les jours où ça va bien, les urines sont noires le matin seulement. Les jours où ça ne va pas, elles sont noires pendant les 24 heures ».

Au cours d'une crise prolongée sur plusieurs journées, le rythme nocturne peut encore se retrouver au fait que l'urine de la nuit est plus sombre que celle émise dans le courant de la journée (LOLLI, HAMBURGER et BERNSTEIN), ou bien au fait qu'au stade de décroissance de la crise, alors que l'urine du jour s'est éclaircie, celle de la nuit est encore hémoglobinique (HITZENBERGER).

Enfin les cas les plus curieux sont ceux où l'excrétion nocturne de l'hémoglobine est permanente : ainsi dans le cas d'IGLAUER et FRENREISZ : « Nous prélevons l'urine toutes les 4 heures et nous établissons ce fait surprenant que seulement l'urine émise dans les premières heures après minuit comporte de l'hémoglobine. Dans les autres échantillons, on ne trouve ni sang, ni albumine. Cette pé-

riodicité de l'hémoglobininurie se maintint rigoureusement pendant les 6 mois d'observation, avec cette différence seule que pendant les aggravations, l'hémoglobininurie s'étendait sur les heures de la matinée, rarement aussi sur les premières heures de l'après-midi, l'urine de la nuit était cependant la plus fortement colorée; exception faite de quelques jours meilleurs, elle ne fût jamais dépourvue d'hémoglobine. »

Il en est de même chez la malade de CAIN et CATTAN : « Il existait de façon constante une élimination minima d'hémoglobine dans les urines de la nuit. Au contraire les urines émises dans la journée ne contenaient presque jamais d'hémoglobine ».

Dans notre cas le rythme nocturne nous est moins nettement apparu, cependant à plusieurs reprises nous avons trouvé des traces d'hémoglobine dans l'échantillon d'urines de la nuit que nous demandions au malade d'apporter, tandis que l'urine de la journée n'en contenait pas.

L'excrétion nocturne d'hémoglobine, tantôt exclusive, tantôt prévalente, tantôt par crise, tantôt à peu près permanente, se retrouve ainsi dans les observations de BIFFIS, SALEN, ENNEKING, SAXL, MICHELI (MARCHIAFAVA), HITZENBERGER, ROSENTHAL, IGLAUER et FRENREISZ, SCHALLY, HAMBURGER et BERNSTEIN, CAIN et CATTAN.

Nombre d'auteurs la considèrent comme assez remarquable pour donner à leur observation la dénomination d'Hémoglobininurie paroxystique nocturne (ENNEKING, SAXL, HITZENBERGER) ou d'anémie hémolytique avec hémoglobininurie nocturne (IGLAUER et FRENREISZ). HAMBURGER et BERNSTEIN dans leur description d'ensemble portant sur 22 cas adoptent la définition d' « anémie chronique hémolytique avec hémoglobininurie paroxystique nocturne » et considèrent cette exacerbation nocturne comme pathognomonique de l'affection.

Il reste à vrai dire la moitié des cas où cette étonnante particularité n'est pas signalée, mais un certain nombre d'entre eux n'ont pas pu être soumis à une observation aussi détaillée que ceux que nous venons de rappeler.

Quelques expériences ont été tentées pour modifier ce rythme nocturne : ENNEKING, IGLAUER et FRENREISZ ont ali-

menté leurs malades de nuit, mais n'ont obtenu aucun résultat.

HITZENBERGER fit dormir sa malade dans une chambre artificiellement éclairée en « lumière solaire » : « l'excrétion fut notablement plus modérée, les suites générales manquèrent.. » Mais cette expérience, ne portant que sur une crise, ne peut être considérée comme très concluante.

Dans le même esprit, IGLAUER et FRENREISZ firent dormir leur malade dans la journée, mais n'obtinrent pas d'hémoglobinurie.

CAIN et CATTAN firent une expérience inverse : « Nous avons couvert notre malade d'une pommade à la quinine qui a la réputation d'absorber les rayons lumineux ; nous n'en avons obtenu aucun résultat digne d'être noté. »

VII) *Hémoglobinurie à rythme menstruel.* - Un seul cas en apporte un exemple assez probant; celui d'HITZENBERGER. Cet auteur ayant eu l'impression que l'hémoglobinurie survenait lors de la période menstruelle, fit faire une irradiation des ovaires (« irradiation de castration ») : menstruation et hémoglobinurie disparurent pendant 6 mois environ. De nouvelles irradiations eurent ultérieurement le même résultat. Cependant, sans que les règles fussent rétablies, les crises survinrent à nouveau le 20 février 1931 (durée de 10 jours), le 18 mars, le 15 avril..

On peut en rapprocher le cas de la malade d'HAMBURGER et BERNSTEIN chez qui souvent 2-3 jours avant les règles les urines sont acajou; mais la relation avec le cycle menstruel n'était pas invariable.

4) **Hémoglobinurie provoquée.**

Comme nous l'avons déjà souligné, l'hémoglobinurie sous toutes ses formes, paroxystique, prolongée, permanente ou à rythme nocturne, est absolument spontanée.

Avec cette indifférence aux facteurs les plus divers, contraste fortement la fréquence des cas où l'hémoglobinurie est provoquée par divers agents thérapeutiques. Au premier rang de ceux-ci se placent les transfusions sanguines et le traitement ferrugineux, c'est-à-dire précisément les traitements que l'on aurait pu estimer les plus indiqués, les plus efficaces pour lutter contre l'état d'anémie grave.

1) *Les transfusions sanguines.*

La transfusion a été suivie dans de nombreux cas d'une crise hémoglobinurique sévère. Peu après la transfusion éclatent des manifestations de choc intenses et souvent très alarmantes : frisson, oppression, angoisse; puis prurit ou urticaire; crochet thermique pouvant aller jusqu'à 40°. Dans les heures suivantes, on assiste aux autres manifestations habituelles de la crise : douleurs lombo-sacrées ou abdominales, nausées et vomissements. L'hémoglobinurie apparaît le lendemain et peut se prolonger un ou deux jours ou davantage, avec recrudescence de l'ictère et chute globulaire importante.

Il en est ainsi chez les malades de MICHELI (obs. n° 4), de BERGMARK (obs. n° 24), de SCHALLY (obs. 27), de FALKIEWICZ et MUSIAL (obs. n° 28), enfin de CAIN et CATTAN (obs. n° 2), et cela à chacune des transfusions, malgré toutes les précautions prises : choix d'un donneur du même groupe que le malade, transfusion lente et de faible quantité.

Dans d'autres cas, sans provoquer d'hémoglobinurie, la transfusion est « mal supportée », suivie d'accidents divers. C'est ainsi que chez le malade de MARCHIAFAVA (obs. n° 4), il y eût dans les jours qui suivirent la dernière transfusion, des fluxions articulaires, une nouvelle poussée ictérique, enfin, 12 jours après, un grand syndrome hémorragique qui entraîna rapidement la mort.

Nombre de transfusions ont été néanmoins faites sans qu'aucun incident ne soit à relever : tels sont les cas de GIFFIN (obs. n° 9), de BARTA et GÖRÖG (n° 17), d'HITZENBERGER (n° 20), de LASCH (n° 22), BERGMARK (n° 24), IGLAUER et FRENREISZ (n° 26) d'HAMBURGER et BERNSTEIN (n° 31).

La question des transfusions soulève donc chez ces malades de nombreuses discussions, dont on conçoit toute l'importance pratique.

Il est à peine besoin de rappeler que les accidents post-transfusionnels sont chose relativement fréquente dans les affections du sang, dans les syndromes hémolytiques. Faut-il alors considérer les accidents observés ici, et particulièrement l'hémoglobinurie, comme un phénomène assez banal ?

MICHEL (sur l'expérience de son seul cas) n'est pas de cet avis et écrit : « Il s'agit d'une crise très différente comme manifestation et comme signification des crises hémolytiques qui peuvent se produire à la suite de transfusions de sang de même groupe dans les cas d'ictère hémolytique constitutionnel ou d'anémies hémolytiques. Dans celles-ci les globules rouges transfusés sont détruits plus ou moins rapidement... et la destruction globulaire accrue s'accompagne de phénomènes plus ou moins marqués de choc protéique et des habituels symptômes de toute crise hémolytique, mais jamais, si la transfusion est conduite de manière techniquement impeccable, d'hémoglobinurie ».

HAMBURGER et BERNSTEIN considèrent aussi l'hémoglobinurie post-transfusionnelle comme assez spéciale à la maladie de MARCHIAFAVA-MICHEL et suggèrent qu'il faudrait envisager ce diagnostic chez un malade répondant à la transfusion par une hémoglobinurie inexplicée.

Il est de fait que l'hémoglobinurie post-transfusionnelle reste, en dehors de toute erreur de groupe, une manifestation rare. Quelques cas en ont néanmoins été cités dans ces dernières années à la Société Française d'Hématologie (P. E. WIEL et STIEFFEL, JOLTRAIN).

Il faut aussi bien reconnaître que les accidents ne sont, chez nos malades, nullement obligatoires, que les « bons » cas sont aussi nombreux que les mauvais, que pour certains, transfusions bien et mal supportées alternent, sans qu'il y ait aucun élément permettant d'incriminer ni la technique, ni le choix du donneur, ni l'état du malade à tel ou tel moment.

Par ailleurs, l'hémoglobinurie n'est pas la réponse unique aux transfusions; elle est le plus souvent accompagnée de manifestations de choc protéique; celles-ci peuvent aussi apparaître seules : frissons, fièvre, angoisse, urticaire, vomissements, arthralgies, nous en avons relaté plusieurs exemples.

Il faut enfin remarquer que le plus souvent l'hémoglobinurie est retardée, n'apparaissant que plusieurs heures après la transfusion, ou le lendemain seulement; qu'elle est prolongée et souvent très abondante, même pour une petite quantité de sang transfusé.

Ces faits ne nous semblent pas cadrer avec le mécanisme classique de l'hémoglobininurie par hémolyse des globules rouges injectés (telle qu'on l'observe en cas d'erreur de groupe par exemple).

Il ne paraît pas non plus s'agir d'un phénomène spécifique, particulier à la maladie de MARCHIAFAVA-MICHELI.

La pathogénie à l'heure actuelle la plus vraisemblable nous paraît être celle qu'admet BOURSAT, sous l'inspiration de TZANCK, dans sa thèse sur l'Hémocytivité. L'hémoglobininurie post-transfusionnelle n'est qu'une manifestation secondaire d'intolérance. Le sang agit selon la conception de TZANCK comme un réactogène, agent provocateur capable de révéler la sursensibilité du sujet.

Une dernière question est à discuter, celle de l'origine splénique possible de l'intolérance aux transfusions, invoquée par MARCHIAFAVA. Il remarque en effet que, tandis que la transfusion faite par MICHELI chez son malade avait été suivie d'une crise sévère, la transfusion faite après splénectomie ne fut pas suivie d'hémoglobininurie, et MARCHIAFAVA espère ainsi avoir obtenu au moins comme bénéfice de la splénectomie la tolérance aux transfusions.

A l'appui de son opinion, vient aussi le 2^e cas d'HAMBURGER et BERNSTEIN : tandis qu'aux transfusions pré-opératoires il y avait eu fièvre et hémoglobininurie, les transfusions post-opératoires furent bien tolérées.

Par contre la malade de CAIN et CATTAN fit des crises après splénectomie comme avant. Pour le cas de MARCHIAFAVA lui-même il faut objecter que s'il n'y eût plus hémoglobininurie, il y eût cependant des accidents sérieux : frissons, fièvre, et une fois arthralgies (en réservant l'origine du syndrome hémorragique qui éclata 12 jours plus tard).

Nous n'avons donc guère à l'heure actuelle d'arguments sérieux pour admettre un rôle quelconque de la rate dans l'intolérance aux transfusions.

II) Crises provoquées par divers agents thérapeutiques.

De l'hémoglobininurie post-transfusionnelle considérée comme accident d'intolérance, il faut rapprocher les crises provoquées chez ces malades par divers agents essayés dans un but thérapeutique.

Ce sont d'abord les traitements antisypilitiques, faits à titre d'épreuve. GIFFIN fait un traitement arsenical (ars-phénamine); « une injection fut suivie de douleurs précordiales, fièvre et syncope, peut-être partiellement dues à un accès concomittant d'hémoglobinurie ».

Le malade de DONATI eût après une injection de 914 un violent accès d'hémoglobinurie.

Le malade de ROSENTHAL avait été soumis à un traitement mercuriel « qui non seulement n'eût aucun effet thérapeutique, mais encore eût pour conséquence un accroissement de crises plus graves ».

Même résultat par la vaccination chez le malade de SALEN : le sujet ayant dû être soumis à une vaccination antityphique à titre préventif, il eût, après injection de 0 cc. 3 de vaccin, une crise hémoglobinurique qui dura 48 heures et 8 jours après, après injection de 0 cc. 5, une nouvelle crise.

Il en est encore de même après certains traitements dits de choc ou de désensibilisation, qui donnèrent non pas le choc banal habituel, mais de véritables crises hémoglobinuriques.

Le malade de SALEN reçut une injection intra-musculaire de 10 cc. de lait stérilisé, qui fut suivie d'une crise.

Le malade de DONATI fut soumis à l'autohémothérapie : « 2 injections de sang de 5 cc. : 48 heures après la 2^e. frissons, fièvre à 37°8 et sueurs, urines rares, sombres, thé infusé, s'éclaircissant le lendemain.

Il n'en est cependant pas de même chez tous les malades; le nôtre notamment reçut d'abord des injections intra-musculaires de peptone, puis fut traité par autosérothérapie intraveineuse, selon la méthode préconisée par WIDAL et ROSTAINE pour l'hémoglobinurie *a frigore*, et cela sans bénéfice, mais aussi sans accident.

Ces quelques exemples montrent néanmoins avec quelle fréquence et quelle facilité ces malades font, sous des influences minimes, des accidents graves de choc. Ils sont en état de sursensibilité et des agents divers, sang, albumines étrangères, vaccin, chimiothérapie, peuvent selon la terminologie de TZANCK jouer le rôle de réactogène, déclanchant le paroxysme hémoglobinurique.

Aussi cette sursensibilité devra-t-elle être prise en considération pour conseiller la plus grande prudence lors des divers essais thérapeutiques.

III) *Crises au cours du traitement ferrugineux.*

Nombre d'auteurs ont été surpris de voir le traitement ferrugineux, qui paraissait particulièrement indiqué chez ces anémiques, déclancher des crises hémoglobinuriques.

Plusieurs exemples sont assez typiques pour ne pas laisser de doutes sur le déclanchement d'une crise par le fer.

1) LASCH : « peu de temps après le début d'une médication ferrique parentérale survint à nouveau une sévère hémoglobinurie.. »

L'auteur note à plusieurs reprises l'échec, entre autres traitements, du fer (fer *per os* 3 gr. par jour), sans signaler de conséquence fâcheuse; mais plus loin : « six semaines après la splénectomie, nouvelle hémoglobinurie sévère après le début d'une cure de fer ».

Il rappelle dans ses conclusions cette « destruction abondante par injection de fer ».

2) IGLAUER et FRENREISZ : « anémie à 2.150.000, nous donnâmes du fer (3 fois par jour 0 gr. 1 de ferrochloride).. au 14^e jour apparût l'hémoglobinurie avec une intensité jusque-là pas encore observée; cette forte hémoglobinurie dura 10-12 jours. Le malade revint 2 mois 1/2 plus tard; il a remarqué que, dès que son médecin lui ordonnait du fer, l'hémoglobinurie quelques jours plus tard augmentait notablement, si bien qu'il suspendait de lui-même entièrement la médication ferrique.

Au moment du retour, l'urine était même pendant la nuit sans hémoglobine (le malade n'avait durant des semaines plus pris de fer). Après une nouvelle cure de fer, en quelques jours une forte hémoglobinurie nocturne survint à nouveau ».

3) FALKIEWICZ et MUSIAL : L'hépatothérapie s'étant montrée inefficace, on institue chez cette malade, anémique à 1.400.000 G. R. un traitement par le fer réduit (6 gr. par jour). Après 10 jours survint l'hémoglobinurie. Les au-

teurs soulignent qu'elle survint sans refroidissement, sans fatigue musculaire, avec le fer comme seule médication.

4) Le cas de CAIN et CATTAN est également démonstratif :

« Le 18 novembre 1936, ayant soumis la malade à une cure de protoxalate de fer *per os* à la dose de 1 gr. 50 par jour, nous vîmes pour la première fois, spontanément survenir le 26 novembre une crise d'hémoglobinurie massive qui dura 4 jours. La malade ayant cessé de prendre du fer, l'hémoglobinurie disparût. Cet incident se solda par une chute de globules rouges dont le chiffre passa de 1.590.000 le 7 novembre à 1.150.000 le 28 novembre ».

5) Chez notre malade le déclenchement de crises par les cures de fer ne nous avait pas frappé : il prenait de temps à autre une préparation à base de globine ferrique et continuant son travail, n'était vu que de loin en loin.

Désirant provoquer une excrétion d'hémoglobine, nous lui prescrivons le 24 décembre 1937 du protoxalate de fer à raison de 3 gr. par jour et le convoquons pour le 5 janvier 1938. Le malade nous déclare, ce jour-là : « je ne sais pas si ce sont les cachets, mais aujourd'hui, ça ne va pas ». Son état était auparavant toujours médiocre, mais depuis une longue période sans « crise ». Il a maintenant l'impression de faire une crise légère : depuis la veille, malaises et douleurs lombaires et abdominales vagues; les urines du matin sont beaucoup plus sombres et chargées que d'habitude, la réaction de MEYER y est positive.

Ces quelques exemples sont concluants. Si dans certaines observations on n'a pas signalé l'effet nocif de la cure de fer, il faut tenir compte de plusieurs éléments : malade vu trop irrégulièrement, crises trop fréquentes pour permettre une distinction entre crises spontanées et crises provoquées; peut-être aussi le fer est-il prescrit souvent à trop faibles doses.

Ces arguments étant pris en considération, il paraît bien évident que, dans la maladie de MARCHIAFAVA-MICHELÌ la cure ferrugineuse a le singulier résultat de déclencher des crises d'hémoglobinurie.

Comment interpréter ce fait ?

LASCH, IGLAUER et FRENREISZ, FALKIEWICZ et MUSIAL le no-

tent, sans plus. CAIN et CATTAN les premiers, rappelant l'observation d'IGLAUER et FRENREISZ, soulignent cette « nocivité des cures de fer » : « elles déclanchaient, disent-ils des crises d'hémoglobinurie, comme si l'apport de fer était en partie responsable de l'hémolyse. » Ils en tirent argument pour une théorie incriminant « une sorte de diabète ferrique », sur laquelle nous reviendrons plus loin.

La question ne peut-elle pas être envisagée à un autre point de vue? Le fer ne serait-il pas nocif non pas en tant que « fer », mais en tant que médicament agissant remarquablement sur l'anémie (comme sur l'anémie des ictériques hémolytiques) ?

Nous remarquons en effet que, tandis que les médications les plus diverses : foie *per os* ou injectable, arsenic, restent sans bénéfice, mais ne provoquent pas de crise, la médication ferrugineuse paraît, au détail de certaines observations, améliorer d'abord l'anémie, puis provoquer une crise.

Ce fait ressort assez bien de l'observation d'IGLAUER et FRENREISZ :

« On put voir une oscillation de l'hémoglobinurie, spontanée mais principalement sous l'action thérapeutique. A l'entrée le malade avait outre une forte hémoglobinurie, 3.120.000 G. R. avec 2-3 % de réticulocytes, donc régénération peu élevée. En deux semaines les G. R. tombèrent progressivement à 2.150.000 et simultanément l'hémoglobinurie décrût considérablement. Nous donnâmes du fer et les G. R. en 12 jours montèrent à 3.300.000 (les réticulocytes à 11 %). Pendant les 12 jours l'hémoglobinurie nocturne fut modérée, la destruction de l'hémoglobine demeura inférieure à 2 gr. par jour. Au 14^e jour elle prit une intensité jusque-là pas encore observée, le contenu d'hémoglobine des urines atteignit 5-6 gr. par jour, et les G. R. tombèrent en 7 jours à 2.300.000. Cette forte hémoglobinurie dura 10-12 jours, le nombre de G. R. commença déjà pendant ce temps à monter et atteignit en 8 jours à nouveau 2.900.000. Pendant cette ascension l'hémoglobinurie était à nouveau légère (1-1,5 gr. par jour)...

G. R. 2.500.000, pas d'hémoglobinurie; traité par l'arsenic, les G. R. n'augmentèrent pas, bien que dans le sang il

il y ait toujours des réticulocytes jusqu'à 8 % ; il n'apparût pas non plus d'hémoglobininurie. Après une nouvelle cure de fer, les G. R. montèrent en 3 jours à 2.900.000, mais en quelques jours une forte hémoglobininurie nocturne survint à nouveau; chaque période de régénération était ainsi suivie d'une forte période d'hémolyse ».

On retrouve le même processus dans le cas de FALKIEWICZ et MUSIAL : Lors de l'entrée : G. R. 1.400.000, Hb : 26 %, pas d'hémoglobininurie.

Traitement par le foie sans résultat (avant l'entrée);

Puis fer réduit (Gr. 6 par jour); l'état général et sanguin s'améliore un peu : G. R. 1.780.000, Hb : 33 %. Après 10 jours survint l'hémoglobininurie.

Les phénomènes semblent ainsi se dérouler de la manière suivante :

1) avec une anémie peu intense, hémoglobininurie notable, d'où aggravation de l'anémie, corrélativement diminution ou disparition de l'hémoglobininurie.

2) traitement inactif (foie, arsenic) l'anémie reste intense, pas d'hémoglobininurie.

3) traitement actif (fer) : amélioration de l'anémie et nouvelle hémoglobininurie, d'où nouvelle aggravation de l'anémie et sédation de l'hémoglobininurie.

On a l'impression dans ces cas que les crises surviennent après qu'il y ait eu (sous l'influence du fer) une amélioration assez marquée de l'anémie.

GIFFIN, qui n'a pas eu recours à la cure de fer, remarque de la même façon : « l'hémoglobininurie semblait apparaître plus vraisemblablement après amélioration satisfaisante du sang. Quand les G. R. augmentaient il fallait s'attendre à une attaque; aussi la malade craignait-elle autant que la prostration d'une anémie sévère, l'amélioration par crainte d'une autre crise d'hémoglobininurie. »

L'allure est analogue chez notre malade. Il avait, fin septembre 1936, lorsqu'il fût pris en observation, un chiffre de G. R. de 3.430.000. Il fit de nombreuses crises successives et sévères en Octobre; il put ensuite sortir, n'ayant plus de crises, mais ses G. R. étaient encore à la fin de Novembre à 1.900.000. L'anémie s'améliora faiblement et

lentement : elle était à 2.800.000 G. R. fin décembre et il y eût une nouvelle crise en janvier qui ne nécessita pas cependant l'hospitalisation. Durant tout le cours de l'année 1937 les nombreuses numérations pratiquées donnèrent toujours des chiffres inférieurs à 2.620.000 (Octobre 1937) mais il n'y eût plus de paroxysme sévère, simplement à 3 ou 4 reprises un peu d'hémoglobinurie décelée par l'examen chimique des urines.

Le malade aurait eu cependant 3 crises franches en juillet, alors qu'il était au repos depuis 1 mois, loin de nous.

Les crises paraissent ainsi d'autant plus rares et moins intenses que l'anémie est plus marquée. Elles réapparaîtraient au contraire après une amélioration spontanée, lente, de même qu'après une amélioration rapide (sous l'influence du fer).

Tout se passerait comme si les malades, arrivant à un certain taux de G. R., plus ou moins élevé selon le stade évolutif de leur affection, augmentaient brusquement leur hémolyse.

L'HÉMOSIDÉRINURIE

Nous avons jusqu'ici volontairement omis l'EXAMEN DU SÉDIMENT URINAIRE, tant au cours de l'état chronique ictéro-anémique, qu'au cours des crises hémoglobininuriques. Il apporte en effet un symptôme capital, qu'il faut maintenant étudier : l'hémosidérinurie.

MARCHIAFAVA l'a le premier, dans son cas, observation princeps de l'affection, notée et minutieusement analysée et les observations ultérieures n'apportent aucun élément nouveau à sa description. MARCHIAFAVA remarque d'abord que le sédiment urinaire chez son malade est variable : tantôt peu abondant, de couleur rouille simple; tantôt très abondant, marron foncé.

1) *Quand le sédiment est peu abondant, rouille*, l'examen microscopique montre :

— des granulations jaune-sombre, comme une poudre très fine de tabac;

— des cellules rénales, de taille et de forme variées, polygonales, rondes, ovales, contenant en quantité variable des granulations et des amas de couleur rouille; quelques-unes sont remplies de granulations et de petits blocs de pigment, les autres montrent la zone marginale du protoplasma granuleux libre.

— des cylindres infiltrés des mêmes granulations et des mêmes amas rouille. Leur aspect rouille est plus ou moins intense selon la quantité des grains et des amas de pigment. Moins fréquents sont les cylindres formés en tout ou partie d'épithélium contenant le même pigment. La proportion des cylindres et des cellules est variable.

On peut voir au faible grossissement des amas de cylindres rouille formant des touffes comme une tête de méduse. On trouve aussi des cylindres sans pigment, hyalins et granuleux et des cellules avec peu ou pas de pigment et un noyau peu reconnaissable.

II) *Quand le sédiment est abondant rouge-sombre, café ou chocolat*, il est formé principalement de détritits pulvérulent couleur tabac sur lequel se détachent par leur couleur fortement rouille les cylindres et cellules rénales déjà décrits.

L'examen microscopique apporte donc la notion très nouvelle d'une excrétion urinaire de débris pulvérulents de couleur tabac et de granulations libres, intra-cellulaires ou intra-cylindriques, de couleur rouille.

L'examen chimique va montrer leur nature. C'est également à MARCHIAFAVA que revient le mérite d'avoir pensé à pratiquer sur ce sédiment la réaction caractéristique des sels ferriques, réaction dite du bleu de Prusse (que l'on peut communément appeler réaction du fer). Classique en technique anatomo-pathologique, connue sous le nom de réaction de Perls, elle paraît avoir été jusqu'ici rarement appliquée à la clinique :

On traite le sédiment par l'acide chlorhydrique dilué au 1/5, puis par la solution de ferrocyanure de potassium à 2 %. Il se développe en quelques instants une belle coloration azur due à un notable précipité de bleu de Prusse. (On sait que l'hémoglobine dans ces conditions reste masquée,

ne donne pas la réaction). Si l'on examine alors le sédiment au microscope, les granulations, les amas, les cellules et cylindres bourrés de granulations que nous avons décrits sont maintenant de couleur azur.

MARCHIAFAVA a fait également la réaction sous le microscope : si sur une préparation fraîche du sédiment rouille on met à la limite du couvre-objet d'une part une bandelette de papier buvard et du côté opposé les réactifs, on assiste à la coloration azur graduelle des granulations, cellules et cylindres. Si la réaction n'est pas complète, on a un fort contraste entre la partie azur et l'autre encore rouille.

Ces examens montrent donc l'existence dans l'urine d'un pigment ferrugineux donnant la réaction des sels ferriques, différent donc de l'hémoglobine, et que MARCHIAFAVA identifie à l'hémosidérine.

Nature de l'Hémosidérine.

Si l'hémosidérinurie n'a pas été, semble-t-il, signalée avant MARCHIAFAVA, l'hémosidérine est connue de longue date, ses rapports avec le pigment sanguin sont bien établis; sa nature chimique a été longuement étudiée. Aussi ne ferons-nous que rappeler les travaux de PERLS, qui prouvait par la réaction du bleu de Prusse la nature ferrugineuse du pigment rencontré dans les foyers hémorragiques et dans divers viscères à la suite de maladies déglobulissantes. QUINCKE distingue les deux pigments résultant de la destruction de l'hémoglobine : pigment brun ou hématoïdine et pigment ocre, sidérine ou hémosidérine, donnant les réactions du fer. Morphologiquement et chimiquement identiques sont le pigment ocre de KELSCH et KIENER et le pigment rouille ou rubigine d'AUSCHER et LAPICQUE.

La dualité du pigment ferrugineux a néanmoins été envisagée, à la suite de RECKLINGHAUSEN. R. EVEN, qui a repris la question dans sa thèse sur les cirrhoses pigmentaires, admet la coexistence de deux pigments, hémosidérine et hémofuchsine ; on passerait de l'un à l'autre par une réaction d'oxydation, et non pas seulement par un phénomène d'hydrolyse.

Quant à la nature chimique de l'hémosidérine, AUSCHER

et LAPICQUE considèrent qu'il s'agit d'un hydrate ferrique de formule $2\text{Fe}^{\circ}\text{O}^3, 3\text{H}^2\text{O}$.

COOK, qui en a repris récemment l'étude sur les granules incluses dans les rates des chevaux, conclut de son analyse que l'hémositérine n'est pas une entité chimique bien définie, telle que l'hémoglobine. Les granules sont analogues aux globules rouges en ce qu'il y a un substrat sur lequel est déposé le composé chimique. Ce pigment ne contient ni carbone ni azote ; l'hémositérine est donc une forme d'oxyde ou d'hydroxyde ferrique colloïdal combiné physiquement avec le stroma de la granule. Le fer de l'hémoglobine est chassé de la partie organique de la molécule et déposé sous une forme inorganique telle que l'hémositérine.

Il ressort de ces différentes études que les termes de pigments ocre, de rubigine, d'hémositérine désignent le même pigment existant dans les organes à l'état normal ou pathologique sous forme de granulations donnant la réaction du bleu de Prusse, provenant de la décomposition du pigment sanguin, constitué par un hydrate d'oxyde de fer probablement sous forme colloïdale.

Cet aspect microscopique et cette réaction chimique retrouvés dans le pigment du sédiment urinaire décrit par MARCHIAFAVA suffisent à le faire identifier à l'hémositérine.

J. V. HARRISPE, étudiant les urines de la malade de CAIN et CATTAN, a cependant cherché à pousser plus loin l'identification. Il écrit : « Ce sédiment formé de granulations microscopiques amorphes de couleur rouille est une masse gluante dont la couleur variait suivant les jours de l'ocre-jaune au brun presque noir. Cette masse n'abandonnait à l'acide chlorhydrique dilué à 1/20 qu'une très faible quantité d'ions ferriques (coloration verdâtre avec le ferrocyanure). Par contre, l'acide dilué au 1/5 extrayait, en quelques instants suffisamment d'ions ferriques pour fournir un notable précipité de bleu de Prusse avec ce même réactif... Ce comportement est exactement pareil à celui décrit par Cook pour les granulations d'hémositérine et atteste l'état colloïdal du pigment ferrugineux.

D'autre part, les sédiments centrifugés ont été desséchés

à 100° puis calcinés au four à moufle, les cendres étant traitées comme celles du sang dans la technique du dosage de l'hémoglobine par ferrométrie suivant P. FLEURY et J. MARQUE. Nous avons ainsi trouvé pour les cendres des culots de centrifugation, une teneur en fer de 10 à 17 %.

Compte tenu de la présence possible de sédiment minéraux fixes (phosphates, carbonates ou oxalates de calcium) dans ces culots de centrifugation, il apparaît que les cendres de ceux-ci possèdent une teneur en fer tout à fait analogue (15 à 18 %) à celle des cendres de l'hémosidérine de Cook. Pour conclure : qualitativement et quantitativement le sédiment ocre des urines de Mme B..., peut être assimilé aux granulations de l'hémosidérine. »

L'existence du symptôme légitimement dénommé par MARCHIAFAVA « hémosidérinurie » étant établie, il faut maintenant étudier

- s'il est constant, noté dans tous les cas ;
- ses caractères cliniques : sa variabilité, sa permanence ;
- sa spécificité ;
- sa signification.

D) L'HÉMOSIDÉRINURIE EST-ELLE UN SIGNE CONSTANT DE
L'AFFECTION ? SE RETROUVE-T-ELLE DANS TOUTES
LES OBSERVATIONS ?

Elle est notée dans bon nombre de cas postérieurs à celui de MARCHIAFAVA (VILLA, DONATI, RUSCICA, NAZARI, LOLLI, FALKIEWICZ et MUSIAL, TRESTINI, CAIN et CATTAN, BRULÉ, HILLEMAND et GAUBE) sous les aspects divers déjà décrits.

Par ailleurs SALEN, avant MARCHIAFAVA, note l'existence de granulations de couleur cannelle donnant la réaction du fer. Cette réaction est également positive dans le cas de ROSENTHAL et dans le premier cas d'HAMBURGER et BERNSTEIN.

Il est un autre groupe d'observations où la réaction n'a pas été faite, mais où l'aspect du sédiment nous autorise à supposer qu'il s'agissait bien d'hémosidérine. La plupart de ces auteurs parlent en effet de « grains d'hémoglobine », mais ne les identifient pas de façon plus assurée. Nous ne

comprenons pas bien comment l'hémoglobine pourrait se trouver dans l'urine de ces malades pour une part en solution, pour une part précipitée sous forme de granulations libres ou incluses dans les cylindres et les cellules.

C'est ainsi que MARCHIAFAVA et NAZARI décrivent en 1911 des cylindres chargés de grains et d'amas de pigment hématique dont la quantité augmente considérablement durant les crises; on trouve alors des touffes et des cristaux agglomérés de bilirubine et d'hématoïdine adhérents aux cylindres. Revenant sur ce cas en 1928, MARCHIAFAVA écrit : « l'aspect et la disposition de la substance colorante du sang dans les cylindres et beaucoup plus la nette réaction du fer dans les cellules épithéliales des tubes contournés et des cylindres pigmentaires en eux contenus nous autorisent à soutenir qu'il y avait élimination chronique d'hémosidérine ».

D'autres auteurs décrivent de façon analogue des détritits granuleux, des masses amorphes, des grains bruns intra et extra-cellulaires (BIFFIS, HJLMANS VAN DEN BERGH 2^e cas, MANINI, ENNEKING, BARTA et GÖRÖG, BERGMARK, IGLAUER et FRENREISZ, HAMBURGER et BERNSTEIN, 2^e cas).

Il reste enfin quelques cas pour lesquels les renseignements fournis ne permettent aucune supposition sur la présence ou l'absence d'hémosidérinurie : HJLMANS VAN DEN BERGH dans son 1^{er} cas a vu simplement, pendant quelque temps après des attaques intenses et longues, de l'albuminurie et de la cylindrurie. LASCH de même pendant la crise note simplement la cylindrurie. GIFFIN, SCHEEL, SAXL, HITZENBERGER ne signalent pas de cylindres.

Hormis ces cas, pour lesquels les recherches n'étaient peut-être pas suffisamment orientées vers l'état du sédiment urinaire, on trouve donc dans l'ensemble des observations, soit une hémosidérinurie indiscutable, soit une élimination de granulations ressemblant beaucoup à celles de l'hémosidérine.

II) VARIABILITÉ DE L'HÉMOSEDÉRINURIE

MARCHIAFAVA note tout d'abord que l'hémosidérinurie est variable, surtout marquée après la décroissance des

crises hémoglobinuriques; le sédiment rouille prévaut dans les urines plus claires, loin des crises. L'appréciation de son volume ne peut d'ailleurs donner qu'une approximation, puisqu'il est constitué pour une bonne part de cylindres, de cellules et de cristaux d'urates.

Seuls des dosages répétés du fer urinaire pourraient fixer de façon précise l'intensité de l'hémosidérinurie. Leur difficulté technique explique qu'ils n'aient été faits que dans quelques cas : MICHEL trouve 33 mmg, 32 et 24 mmg. de fer par litre d'urine. MARCHIAFAVA (même malade) trouve 20 mmg, 9 par litre (urine peu colorée).

J. V. HARRISPE a pratiqué chez la malade de CAIN et CATTAN de nombreux dosages et montre que le fer éliminé par les urines de 24 heures correspond en moyenne à 2 gr. d'hémoglobine, soit 15 gr. de sang normal; que cette élimination de fer n'est pas chronologiquement uniforme, mais manifeste généralement un rythme nycthémeral assez accentué, l'élimination diurne n'étant souvent en gros que les 3/5 de l'élimination nocturne.

Nous avons dans notre cas un chiffre de fer urinaire de 3 mmg, 60 pour 24 heures (méthode de FLEURY et MARQUE) correspondant à 0 gr. 93 d'hémoglobine.

Mais MARCHIAFAVA insiste sur un point beaucoup plus important : la PERMANENCE DE L'HÉMOSIDÉRINURIE. Il l'a retrouvée à tous les examens pratiqués presque quotidiennement pendant plus de six mois chez son malade et ultérieurement à chacune des nouvelles périodes d'observation. Cette permanence est selon lui le fait fondamental de l'affection, qu'il définit, comme nous l'avons déjà dit, « anémie hémolytique avec hémosidérinurie permanente » (*emosiderinuria perpetua*).

L'hémosidérinurie s'oppose ainsi nettement à l'hémoglobinurie qui ne survient en général que par crises plus ou moins frustes et prolongées et n'est qu'exceptionnellement permanente. Elle se situe au contraire sur le même plan que l'urobilinurie qui, elle, ne manque sans doute à aucun moment de l'évolution.

L'hémosidérinurie se retrouve également permanente dans l'observation de CAIN et CATTAN. De même dans notre cas, la réaction du fer est positive à tous les examens pra-

liques depuis Février 1937 à des intervalles variés, en bonne et en mauvaise période. Il ne semble cependant pas en être de même dans tous les cas. Il en est (notamment SALEN, ROSENTHAL) où les urines sont normales à plusieurs reprises en dehors des crises. Peut-être y a-t-il pour l'hémossidérinurie comme pour l'anémie une certaine progressivité ? L'hémossidérine apparaîtrait d'abord dans les urines par périodes, aux phases d'aggravation, lors des crises hémoglobininuriques ou après elles, puis finirait par s'installer de façon permanente. L'observation de MARCHIAFAVA permet de soulever une telle hypothèse car MICHELI, qui avait vu le malade auparavant, n'avait noté que de façon intermittente les « grains d'hémoglobine » qu'il reconnût ensuite être pour une part au moins de l'hémossidérine.

Ainsi nous semble-t-il possible d'admettre que si l'hémossidérinurie est permanente, ce n'est peut-être qu'à une phase assez avancée de l'évolution.

III. L'HÉMOSSIDÉRINURIE EST-ELLE UN SYMPTÔME SPÉCIFIQUE OU AU CONTRAIRE UN SYMPTÔME BANAL ?

C'est là une question capitale, non seulement pour l'importance diagnostique du symptôme hémossidérinurie mais aussi pour sa signification dans le complexe clinique que nous analysons. Si, comme nous l'avons dit, le terme d'hémossidérinurie, ne paraît pas avoir été employé avant MARCHIAFAVA, on retrouve néanmoins dans quelques cas d'hémoglobininurie, *a frigore* ou symptomatique, la notion d'une excrétion de grains pigmentaires identiques, bruns ou ocre, donnant la réaction du fer. C'est ainsi que CHABROL et BÉNAUD décrivent le culot urinaire, lors de la crise hémoglobininurique, comme formé d'amas granuleux amorphes, de blocs et de cylindres brunâtres, avec des cristaux d'hématoïdine, en partie colorables en bleu par le ferrocyanure de potassium et l'acide chlorhydrique. Remarquons qu'il ne peut s'agir là véritablement d'hématoïdine, puisque celle-ci, ne comportant pas de fer, ne peut donner la réaction des sels ferriques.

Rappelons également quelques observations d'hémoglo-

linurie *a frigore* où les auteurs ont noté la réaction du fer positive dans le sédiment urinaire : telles sont celle de GILBERT et CHABROL (un cas d'ictère acholurique simple avec hémoglobinurie), et celles de Ch. FOIX et H. SALIN, et de J. LEVY-VALENSI, qui interprètent ces grains ferriques comme des débris de stromas globulaires.

BINGOLD a fait la réaction du fer dans ses cinq cas d'hémoglobinurie *a frigore* et conclut : « il faut donc signaler... que l'hémosidérose appartient comme symptôme typique à l'hémoglobinurie ». Il conseille d'ailleurs de ne tenir compte qu'avec prudence d'une réaction retardée ou faite après plusieurs heures.

Ces quelques exemples nous autorisent à penser que l'hémosidérinurie n'est peut-être bien qu'un symptôme banal lors de la crise d'hémoglobinurie, fait qui mériterait d'être vérifié systématiquement en présence de toute hémoglobinurie, *a frigore* ou symptomatique, toxique ou infectieuse. Ce qui la rend particulièrement intéressante dans la maladie de MARCHIAFAVA-MICHEL, c'est sa permanence ou tout au moins sa présence plus ou moins constante et prolongée en dehors des crises hémoglobinuriques.

IV) SIGNIFICATION DE L'HÉMOSIDÉRINURIE

Si de nombreux auteurs, et particulièrement les italiens à la suite de MARCHIAFAVA, signalent l'hémosidérinurie, ils n'envisagent généralement pas quel sens on peut lui accorder, ce qu'elle représente dans la maladie d'origine certainement hémolytique que nous analysons, parmi les manifestations diverses de l'hémolyse.

Que l'hémosidérine provienne de la destruction des globules rouges, de l'hémolyse, la chose est bien évidente et démontrée de longue date par les travaux que nous avons rappelés, portant sur l'hémosidérine trouvée aux examens anatomo-pathologiques.

C'est ce que rappelle MARCHIAFAVA : « la réaction du fer que donne la substance hématique ou libre ou et plus intensément, contenue dans les cylindres ou les cellules rénales, démontre que cette substance colorante n'est pas éliminée comme hémoglobine, comme il advient dans l'hé-

moglobinurie aiguë après intoxication ou par infection, mais est d'abord transformée dans le groupe des substances hémosidériniques qui donnent la réaction du fer ».

Que l'hémosidérinurie permanente ou quasi-permanente témoigne d'une hémolyse se poursuivant de façon continue, la chose est encore évidente : « la destruction des globules rouges doit survenir d'une manière continue, entre certaines limites, avec alternatives d'augmentation et de diminution.. » (MARCHIAFAVA)

MICHELI écrit dans le même sens : « l'hémosidérinurie est un équivalent des crises hémolytiques légères, qui peut coexister, suivre ou alterner avec les crises plus graves, sinon de façon constante. »

SALIN qui relève la positivité de la réaction du fer dans les urines de 3 cas d'hémoglobinurie *a frigore*, tandis qu'elle manque dans l'hémoglobinurie expérimentale du lapin, l'interprète comme une preuve des altérations de cytolyse qui existent dans l'hémoglobinurie paroxystique : « la constatation de cette réaction chez l'homme... dans les urines tend à établir la désintégration granuleuse de cellules chargées de pigment par suite d'un processus hémolytique ancien et répété. »

Mais on n'explique pas pourquoi se fait la transformation d'hémoglobine en hémosidérine, ni comment elle se fait.

On n'a pas pris assez garde, nous semble-t-il, au fait que la molécule de fer libre (dénomination qui peut bien être appliquée à l'hémosidérine puisque, comme nous l'avons dit, celle-ci ne serait qu'un oxyde ou un hydrate de fer à l'état colloïdal) n'est qu'un résidu normal et obligé de la décomposition et de la transformation de l'hémoglobine. Est-il besoin de rappeler qu'hémoglobine et oxyhémoglobine sont susceptibles de se dédoubler en un protide : la globine, et un groupement prosthétique ferrugineux : hématine (pour l'oxyhémoglobine), hémochromogène (pour l'hémoglobine). Les acides forts font perdre à l'hématine son atome de fer et la transforment en hématoporphyrine, isomère de la bilirubine.

Le processus hémolytique comporte pour ainsi dire deux étapes :

1° hémolyse proprement dite = sortie de l'hémoglobine des globules rouges ; elle peut être éliminée telle quelle, d'où l'hémoglobinurie — ou bien décomposée.

2° décomposition de l'hémoglobine : la formation de bilirubine à partir de l'hémoglobine est connue de longue date et explique l'ictère dit hémolytique. Mais le sort du noyau ferrique est le plus souvent négligé.

Dans les processus hémolytiques classiques on admet qu'il peut être en proportions diverses soit réutilisé par l'organisme, soit déposé dans les viscères (sidérose généralisée), soit éliminé par la voie intestinale avec la bile.

Dans la maladie de MARCHIAFAVA-MICHELI au contraire, nous voyons ce fer éliminé de façon continue par l'urine (hémosidérinurie). C'est en dernière analyse dans cette élimination urinaire du résidu de l'hémolyse que paraît résider la particularité la plus frappante de l'affection.

Quelques travaux confirment en effet l'originalité de ce processus : la question de l'élimination du fer à l'état normal et pathologique a été l'objet d'une étude très complète de DOMINICI publiée en 1929 dans « *Archivio per le scienze mediche* ».

En ce qui concerne le fer urinaire, après avoir envisagé les difficultés techniques tenant principalement aux faibles quantités de fer de l'urine et la variabilité du résultat selon les méthodes employées, DOMINICI adopte la méthode de FOWWEATHER. Il établit d'abord qu'à l'état normal le fer urinaire est inférieur au milligramme pour 24 heures, avec cependant des oscillations assez amples ; la moyenne quotidienne est de 0 mmg. 37, la moyenne par litre d'urine de 0 mmg. 29.

Dans les anémies, le fer urinaire est normal ; la cure de foie n'a pas d'influence ; il n'y a aucune dépendance entre la quantité de fer excrétée et l'évolution de la maladie. Dans l'ictère hémolytique, l'élimination ne dépasse pas la normale, pour aussi ample que soit la destruction sanguine et la perte de fer par la voie intestinale. « La voie utilisée normalement par le fer, voie intestinale, il ne l'abandonne pas en cas de destruction hématique augmentée... »

Ayant au contraire étudié le malade de MICHELI, DOMINICI écrit : « de ces anémies et ictères hémolytiques se

sépare nettement le cas d'anémie hémolytique avec hémosidérinurie permanente ; énorme augmentation de la sécrétion rénale : 33 mmg. 32 par litre ».

(DOMINICI a eu également un cas de « cysticercose universelle » qui à un moment de son évolution présenta une modeste hémosidérurie). « en dehors de ces deux cas, il n'y a pas de rapport entre hémolyse et élimination rénale du fer ».

J. V. HARRISPE a fait de nombreux dosages chez la malade de CAIN et CATTAN et trouve de 1 mmg. 9 à 8 mmg. 18 de fer urinaire par litre. Au contraire chez deux autres anémiques (sans hémosidérinurie), le fer urinaire était de 0 mmg. 21 et 0,361 par litre. L'hémosidérinurie observée, conclut-il, correspond à une élimination urinaire du fer de quinze à vingt-huit fois plus considérable que celle de ces deux malades.

En ce qui concerne le fer fécal (selon DOMINICI) : à l'état normal la quantité absolue (fèces de 24 heures) oscille entre 6 mmg. 99 et 28,65 (moyenne 16,71), la quantité relative (sur 100 gr. de substance sèche) oscille entre 52 mmg. 2 et 83,52 (moyenne 66,71).

Dans l'anémie pernicieuse la quantité absolue est variable, tantôt haute, tantôt basse, la quantité relative est en général basse. Dans l'ictère hémolytique on a une quantité absolue souvent haute, une quantité relative toujours constamment haute et parallèle à l'évolution clinique de la maladie.

Dans le cas d'anémie hémolytique avec hémosidérinurie permanente (observation de MICHELI) on a au contraire une élimination intestinale très basse pour le fer (tandis qu'elle est augmentée pour le bilinogène) : quantité absolue = 8 mmg. 35; quantité relative = 50 mmg. 31.

On voit ainsi avec évidence comment la maladie de MARCHIAFAVA-MICHELI s'oppose aux processus hémolytiques chroniques classiques : ces malades, à l'inverse de tous les autres, éliminent le fer, résidu de l'hémolyse, par la voie urinaire.

Nous verrons comment il y a lieu de tenir compte de ce fait pour l'interprétation pathogénique de l'affection.

FORMES CLINIQUES

Après l'analyse des symptômes de la maladie de MARCHIAFAVA-MICHEL, il nous faut envisager l'allure clinique des formes habituelles de l'affection; les formes où prédomine telle ou telle manifestation; les formes atypiques; les formes dégradées qu'il conviendra peut-être d'y rattacher.

I) *Type habituel.*

Dans nombre de cas l'affection se présente avec un tableau clinique rapidement très complet où l'on trouve réunis le syndrome ictéro-anémique qu'aucun traitement ne parvient à améliorer, les crises hémoglobinuriques franches et frustes, courtes et prolongées, l'hémosidérinurie permanente. L'évolution se poursuit avec tous ces symptômes durant de longues années.

C'est ainsi que le malade que nous avons étudié avec MM. BRULÉ et HILLEMAND (obs. n° 1) a d'abord été vu en 1934 et 1935 lors de deux poussées d'ictère, avec anémie légère. Il a présenté dans la suite de nouvelles poussées d'ictère accompagnées d'urines très foncées. Nous avons alors assisté à plusieurs crises d'hémoglobinurie successives, puis reconnu l'hémosidérinurie. Durant tout le cours de l'année 1937 l'hémoglobinurie n'est survenue que très modérée et à intervalles très espacés. L'hémosidérinurie est au contraire restée permanente. Malgré tous les essais thérapeutiques, l'ictère et l'anémie ont persisté, le chiffre des globules rouges ne dépassant jamais 2.600.000.

II) *Formes à prédominance ictéro-anémique.*

Dans ces cas, l'ictéro-anémie reste très longtemps à peu près isolée. C'est tout le tableau d'un ictère hémolytique chronique, et c'est le diagnostic généralement porté. Mais on doit être frappé par l'absence des stigmates habituels

de l'hémolyse, par l'échec des médications usuelles et tout particulièrement de la cure ferrugineuse, par l'échec de la splénectomie, à laquelle on finit quelquefois par se résoudre. Seule une observation très minutieuse et prolongée pourra faire saisir un jour une crise d'hémoglobinurie, ou bien une hémoglobinurie minime mais persistante, ou enfin l'hémosidérinurie qui, complétant le tableau clinique, viennent alors montrer la véritable nature de l'affection. Tel est le cas de CAIN et CATTAN (obs. n° 2).

Leur malade est ictérique et anémique depuis 1929, et aucune thérapeutique, transfusions, hépatothérapie, n'a empêché des crises de déglobulisation très graves, ni n'a amené d'amélioration notable.

Les transfusions ont au contraire déclenché des crises hémoglobinuriques. La splénectomie est restée sans influence. Au cours de la dernière année, les auteurs ont en vain essayé à nouveau les transfusions, puis la cure de fer. Ils ont vu apparaître de nouvelles crises franches et reconnu une hémoglobinurie minime nocturne et une hémosidérinurie permanente. Après sept années d'évolution l'état reste à peu près inchangé.

III) *Formes à prédominance hémoglobinurique.*

Le tableau clinique est ici pendant très longtemps celui d'une hémoglobinurie paroxystique, les paroxysmes laissant entre eux des intervalles de santé parfaite. Il est bien difficile, malgré l'absence évidente de rapport avec le froid, de ne pas faire alors le diagnostic d'hémoglobinurie *a frigore*. A la longue cependant, les crises finissent par se prolonger, s'estomper, pour laisser au premier plan l'état d'anémie chronique. Prenons comme exemple l'observation de ROSENTHAL (obs. n° 23).

Son malade présente un premier accès d'hémoglobinurie à l'âge de 19 ans. Les accès se répètent un nombre incalculable de fois pendant 30 ans, avec des crises sévères et des crises frustes. Après 30 ans de maladie, l'anémie et l'ictère s'installent de façon permanente et il ne survient plus que des crises frustes, abortives. La mort survient après splénectomie.

(V) *Formes douloureuses, pseudo-chirurgicales.*

Les crises d'hémoglobininurie s'accompagnent généralement de douleurs assez vives, lombaires ou abdominales, diffuses ou localisées, sous-hépatiques, épigastriques ou spléniques, avec troubles digestifs plus ou moins violents : nausées, vomissements. Nous voulons, en isolant une forme douloureuse, pseudo-chirurgicale, attirer l'attention sur les cas où ces manifestations prennent une intensité toute particulière, posant alors des diagnostics chirurgicaux, presque des diagnostics d'urgence, ayant même conduit à des interventions exploratrices.

Un cas est particulièrement net : celui de BERGMARK (obs. 24).

Ce sujet présente une première crise douloureuse simulant l'appendicite. Les crises se répètent les mois suivants, avec un peu d'ictère, et simulent la lithiasie biliaire, mais l'intervention est chaque fois refusée par le malade. Au bout de 2 ans d'évolution, l'ictère et l'anémie deviennent plus nets, toujours entrecoupés des mêmes crises avec urines sombres. On intervient 2 ans plus tard pour appendicectomie. 2 ans après, on réintervient, en présence d'un tableau d'iléus pour cholecystectomie. Mort.

Il convient d'ailleurs de remarquer que ces manifestations douloureuses, pseudo-chirurgicales, ne sont pas spéciales à la maladie de MARCHIAFAVA-MICHEL. Si on les y observe très fréquemment, elles ont été relevées aussi dans l'hémoglobininurie *a frigore* : M^{me} R. RAMEAUX-VAREILLE leur consacrait sa thèse en 1924 et en rappelait quelques observations, notamment celles de P. E. WEIL et CHEVALIER, où les prodromes de la crise, durant quelques jours, comportaient un météorisme abdominal considérable, et celle de TIXIER et TROISIER où ils avaient simulé à plusieurs reprises l'appendicite.

V) On pourrait encore isoler bien d'autres formes cliniques :

Selon l'hémoglobininurie qui survient tantôt par grandes crises espacées, tantôt par crises moins intenses, mais prolongées, tantôt enfin est minime mais permanente, ou simplement nocturne. Nous avons déjà insisté sur chacun de ces aspects, qui alternent souvent chez le même malade.

Selon la formule hématologique, nous avons opposé l'anémie avec signes de régénération marqués, présence d'hématies nucléées, réticulocytose en général moyenne : c'est le type le plus fréquent; et l'anémie avec très peu de signes de régénération, absence d'hématies nucléées, peu de réticulocytes; certains auteurs les dénomment anémie de type aplastique. Nous en avons cité cinq ou six cas.

— des formes fébriles : la fièvre est en effet fréquente, soit de courte durée, pouvant atteindre 40° lors du paroxysme hémoglobininurique; elle est également classique dans l'hémoglobininurie *a frigore*; soit état subfébrile persistant à 38°-38°5 pendant toute la durée d'une hémoglobininurie de moyenne intensité. Elle peut, nous l'avons vu, s'étendre sur des semaines et même des mois.

Tels sont les différents aspects de la maladie de MARCHIAVA-MICHEL, correspondants aux observations que nous réunissons. Mais peut-on sur l'expérience seule de ces trente et un cas fixer là les limites de l'affection ? Certes elle est rare, mais il paraît hors de doute que bien des cas pourront en être identifiés après une longue période d'observation si on les recherche systématiquement. Nous savons en effet combien tardive peut être la constitution du syndrome ictéro-anémique et combien une hémoglobininurie minime peut facilement rester méconnue. Quant à l'hémosidérinurie, elle n'est mise en évidence que par une recherche systématique.

VI) *Formes dégradées.*

Il faut se demander dans ces conditions s'il n'y aurait pas lieu d'admettre l'existence de formes dégradées de l'affection, où ne se serait manifesté qu'un des aspects de la maladie. On peut ainsi penser à certains cas de processus hémolytique chronique que l'absence de fragilité globulaire empêche d'admettre dans le cadre des ictères hémolytiques, tant du type MINKOWSKI-CHAUFFARD, que du type WIDAL, ABRAMI et BRULÉ.

On peut également invoquer certaines observations d'hémoglobininuries manifestement essentielles, sans étiologie connue et manifestement non *a frigore*, ne paraissant ainsi

cadrer avec aucune des formes d'hémoglobinurie actuellement classiques. Nous pensons ici à quelques cas de nature mystérieuse dont nous ne voulons dire que quelques mots : tel le cas de « crises angio-neurotiques récidivantes, caractérisées par des poussées d'urticaire, des troubles gastro-intestinaux, avec hémoglobinurie et hématurie » rapporté par PERIVIER et R. MORICHAU-BEAUCHANT en 1908 : il s'agit d'une femme de 56 ans, faisant depuis la puberté plusieurs fois par an des crises d'urticaire, sans cause connue, avec phénomènes gastro-intestinaux et émission d'urines foncées, porto. L'hémoglobinurie est remplacée parfois par de l'hématurie; pas d'action du froid, pas d'hémolysines, pas de test de DONATH et LANDSTEINER, pas de syphilis.

Tels aussi les trois cas rapportés par BINGOLD (1933) : dans le premier il s'agit d'un sujet présentant depuis 1916 des crises lombaires ou bien abdominales avec douleurs et vomissements, de plus en plus fréquentes, ayant conduit quatre fois à la laparotomie; pas de lésion organique. Tous les diagnostics de lésions gastrique, intestinale, vésiculaire, rénale ont été envisagés; au cours de plusieurs accès, émission d'urines noires. Pas de syphilis, pas de résultat du bain froid, examen de sang normal.

Dans le deuxième cas : jeune homme ayant des phénomènes douloureux épigastriques et une crise d'hémoglobinurie. Pas de syphilis, test de DONATH et LANDSTEINER négatif. Pas de renseignements sur l'évolution.

Dans le troisième cas; jeune fille de 12 ans ayant eu souvent de fortes crises douloureuses abdominales avec fièvre, puis ictère et hémoglobinurie. Splénomégalie. Nouvelles crises, mais la malade n'était plus en observation.

BINGOLD adopte pour ces cas, en l'absence de toute notion étiologique, l'étiquette de spasmes viscéraux avec hémoglobinurie. L'identification de telles observations comme formes dégradées serait naturellement très sujette à critique, en l'absence de tout syndrome ictéro-anémique chronique.

Il n'en paraît pas moins vraisemblable que bien des cas d'hémoglobinurie de cause mystérieuse puissent un jour, à la faveur d'une observation plus prolongée, être rattachés à la maladie de MARCHIAFAVA-MICHELÌ.

EVOLUTION

L'analyse que nous avons faite des manifestations de la maladie de MARCHIAFAVA-MICHEL : état ictéro-anémique chronique, hémoglobinurie survenant par crises, hémosidé-rinurie permanente, nous a déjà montré la chronicité désespérante de l'affection.

Les paroxysmes hémoglobinuriques avec aggravation de l'ictéro-anémie, suivie d'une amélioration très lente et très incomplète, peuvent donner l'impression d'une évolution par poussées se succédant à de plus ou moins longs intervalles. Mais lorsqu'on a vu l'anémie s'installer, insidieusement ou à la suite d'une crise, elle ne regresse véritablement jamais.

L'affection est alors surtout marquée par une anémie permanente, résistant à toutes les tentatives thérapeutiques, entrecoupée de quelques paroxysmes, tantôt violents, tantôt discrets. Anémie également progressive, mais ne progressant qu'avec une lenteur extrême, semblant descendre dans les cas les plus typiques, de façon schématique, par paliers, et restant très longtemps stationnaire à chacun de ces paliers.

Cette évolution se poursuit ainsi durant de très nombreuses années. Quelques cas ont été publiés après une observation relativement courte : 8 mois (FALKIEWICZ et MUSIAL), un an dans les cas de MANINI, NAZARI, TRESTINI; 2 ans dans celui de SCHEEL et le 2^e de HJLMANS VAN DEN BERGH, et l'on ne sait quel aura été le sort de ces malades.

Ces cas mis à part, la durée se chiffre par un nombre d'années impressionnant : 33 ans dans le cas de ROSENTHAL, de 6 à 12 ans dans 10 cas (GUÉX, CHAUFFARD et TROISIER, HJLMANS VAN DEN BERGH 1^{er} cas, MARCHIAFAVA et NAZARI, DONATI, MARCHIAFAVA, RUSCICA, BERGMARK, HAMBURGER et BERNSTEIN 1^{er} cas, CAIN et CATTAN); de 3 à 6 ans dans 10 autres cas (BIFFIS, GIFFIN, SALEN, HITZENBERGER, LASCH,

LOLLI, IGLAUER et FRENREISZ, SCHALLY, HAMBURGER et BERNSTEIN 2^e cas, BRULÉ, HILLEMAND et GAUBE). Encore sur les 31 malades, 21 sont-ils vivants lors de la publication.

On ne note pas, dans l'ensemble des observations, de complication élective susceptible de constituer un facteur d'aggravation à retenir.

Rappelons simplement quelques incidents, difficiles d'ailleurs à rattacher à l'affection en cours :

La malade de LASCH fit plusieurs ictus hémiplegiques légers et fugaces. Le malade d'ENNEKING a fait inopinément un infarctus mésentérique mortel. Le malade de BERGMARK avait une lithiasie biliaire, on trouve à l'intervention des calculs au niveau de l'ampoule de Vater. C'est, comme nous l'avons déjà relevé, le seul cas de lithiasie biliaire observé.

Il faut enfin rappeler le syndrome hémorragique présenté par le malade de MARCHIAFAVA ; ce syndrome extrêmement grave s'est manifesté une première fois, en l'absence d'hémoglobinurie, dans les suites de la splénectomie et a pris fin après une transfusion ; il n'est réapparu qu'un an plus tard et entraîna la mort en quelques jours. C'est là, en dehors de quelques épisodes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies) notés dans quelques cas comme d'importance et d'intérêt très secondaires, le seul exemple de syndrome hémorragique que l'on puisse relever dans nos observations.

Hormis ces quelques complications mal expliquées, l'évolution se poursuit donc avec une grande monotonie. La mort survient du fait de l'évolution même du processus, à la faveur d'un épisode infectieux pulmonaire ou « grippe » qui trouve un terrain évidemment très fragile. Le malade de MARCHIAFAVA et NAZARI « continua à s'aggraver lentement malgré tous les traitements, jusqu'à décembre 1909 où il mourut lors d'une légère attaque de bronchite influenzale. Au dernier examen G. R. = 900.000 ». La mort fut la même dans les cas de SALEN et de LOLLI.

Mais les cas les plus nombreux sont ceux de mort post-opératoire : cholécystectomie dans le cas de BERGMARK, splénectomie dans les cas de BIFFIS, de BARTA et GÖRÖG, de ROSENTHAL et de GUËX.

Il est à peine besoin de souligner les dangers de la splénectomie, intervention toujours sérieuse et qui devait l'être encore davantage chez ces grands anémiques, souvent intolérants aux transfusions dont l'intérêt pré et post-opératoire n'est plus à démontrer.

PRONOSTIC

Des crises hémoglobinuriques dont on ne peut empêcher le retour, une anémie qui ne peut être réparée, une fragilité particulière vis-à-vis des infections intercurrentes et des traumatismes chirurgicaux, de tels éléments justifient un pronostic des plus sombres. Il faut cependant souligner une fois de plus la lenteur de l'évolution. Si le pronostic est fatal, c'est à échéance imprévisible, ou à très longue échéance.

Comment par ailleurs ne pas remarquer, comme le font CAIN et CATTAN, l'extraordinaire tolérance dont bénéficient ces malades ? Arrivés, au bout de quelques mois ou de quelques années d'évolution, à un chiffre de globules rouges de 1.500.000 à 2 millions, au-delà duquel ils ne montent plus que rarement, ils semblent s'adapter à leur hypoglobulie permanente, présentent un minimum de troubles fonctionnels, et continuent à vaquer dans une large mesure à leurs occupations, ne les interrompant seulement que lors de crises particulièrement sévères. Cet état semble devoir se prolonger de façon imprévisible chez tels de ces malades dont l'observation rapporte 6 ans, 8 ans, 10 ans d'évolution.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Avant toute description anatomo-pathologique, une réserve s'impose : nous ne disposons à l'heure actuelle que des compte-rendus de 7 autopsies (MARCHIAFAVA et NAZARI, BIFFIS, SALEN, ENNEKING, BARTA et GÖRÖG, MARCHIAFAVA, BERGMARK). Les renseignements qu'ils nous fournissent sont d'ailleurs d'une remarquable concordance. Tous les auteurs soulignent la véritable surprise qu'a été la découverte chez ces malades ayant évolué comme des anémies hémolytiques entrecoupées de crises hémoglobinuriques, d'une seule et unique lésion : une surcharge considérable de pigment sanguin au niveau des reins, pigment qui, ayant subi la transformation ferrugineuse, réalise une véritable sidérose rénale.

ÉTUDE DES LÉSIONS

Les REINS sont tantôt de volume normal ou sensiblement normal (SALEN, BERGMARK, BARTA et GÖRÖG), tantôt augmentés de façon plus ou moins considérable (MARCHIAFAVA et NAZARI : 425 et 430 gr. — MARCHIAFAVA : 230 et 270 gr.). A la coupe, la corticale est généralement épaissie, d'une couleur rouge-marron sombre qui la distingue nettement de la médullaire grisâtre (MARCHIAFAVA et NAZARI). La note constante et dominante est l'infiltration des cellules des tubes contournés et, de façon inconstante et plus modérée des anses de HENLÉ, par un pigment brun-jaune sur les préparations de l'hématoxyline-éosine. Ce pigment charge aussi les cellules et les cylindres qui se trouvent dans la

lumière des canalicules. L'examen micro-chimique fait en traitant les coupes selon la technique classique de PERLS par l'acide chlorhydrique à 1/5 et par le ferrocyanure de potassium à 2 % colore ces grains pigmentaires en bleu-azur. Ils correspondent donc à l'hémوسидérine déjà étudiée.

Le contenu des tubes contournés est d'ailleurs divers : détritux granuleux, réticulum fin, cellules épithéliales, cylindres hyalins. Là où le pigment est peu abondant, on le trouve en formations fines, petites, « en gouttes » (SALEN); là où il est plus abondant, en amas plus ou moins gros, remplissant à peu près complètement les cellules et la lumière des canaux. Le contenu des tubes est donc absolument identique au sédiment urinaire. Au contraire les tubes droits sont peu ou point pigmentés. Les glomérules de MALPIGHI sont également dépourvus de pigment. MARCHIAFAVA note cependant que si la plupart sont d'aspect normal, quelques-uns présentent de minces granulations hémوسидériniques dans l'épithélium des glomérules et de la capsule. La médullaire est quasi-privée de pigment.

Il reste quelques lésions secondaires à relever. On note généralement un développement plus ou moins notable du conjonctif interstitiel; il était au maximum dans le cas de MARCHIAFAVA et NAZARI, qui le décrivent comme une « véritable cirrhose hypertrophique secondaire, comparable à la cirrhose hypertrophique lisse du foie ». Cette atteinte se limite généralement à un simple épaississement du tissu conjonctif, sans aucune trace d'hémوسidérose, sans altérations vasculaires (MARCHIAFAVA, ENNEKING).

On note aussi des lésions dégénératives plus ou moins marquées du noyau et du protoplasma des cellules des tubes contournés : fortes altérations autolytiques dans l'épithélium des tubes contournés, la plupart des noyaux ne sont pas colorés (ENNEKING). Parmi les tubes droits de la corticale, quelques-uns sont normaux, avec épithélium distinct et bien conservé; d'autres présentent une nécrose plus ou moins diffuse des cellules épithéliales. La même nécrose épithéliale est notée au niveau de quelques branches ascendantes de HENLÉ.

SALEN trouve ainsi des lésions diffuses : petits territoires où les glomérules sont plus ou moins sclérosés et les ca-

naux petits et atrophiques; augmentation du tissu interstitiel; dans les artères de petit calibre çà et là prolifération de l'intima jusqu'à l'oblitération; l'intima des plus gros vaisseaux est également en plusieurs endroits atteinte.

BERGMARK note enfin des cicatrices d'infarctus.

Il faut souligner que ces diverses altérations paraissent contingentes, généralement discrètes, et que seule reste au premier plan la sidérose, l'infiltration pigmentaire des tubes contournés.

L'examen anatomo-pathologique n'apporte par ailleurs aucun élément important :

Le FOIE est normal ou un peu augmenté de volume (SALEN 2.100 gr., ENNEKING 2.050 gr., BERGMARK). On ne note jamais la moindre sidérose : les préparations au ferrocyanure et à l'acide chlorhydrique ne montrent en aucun cas, en aucun point de granulations colorées en bleu.

Par contre on trouve quelques lésions des cellules hépatiques : dégénérescence cento-lobulaire graisseuse, nécrose et intense pigmentation biliaire (MARCHIAFAVA et NAZARI, MARCHIAFAVA, ENNEKING, SALEN). Les cellules de la périphérie des lobules sont conservées, sans graisse et sans pigmentation biliaire. Dans les cellules de Kupffer, nombreuses granulations graisseuses (MARCHIAFAVA, ENNEKING). Sur les préparations au Giemsa on voit en quelques endroits une cellule de Kupffer avec érythrocyte phagocyté ou goutte d'hémoglobine (ENNEKING). BERGMARK note en outre « trombose spodogène et hyaline, nécrose et suffusions miliaires ».

Nous disposons en ce qui concerne la RATE, outre les compte-rendus d'autopsie de MARCHIAFAVA et NAZARI, SALEN, ENNEKING, BERGMARK, des examens après splénectomie de BIFFIS, BARTA et GÖRÖG, MARCHIAFAVA, RUSCICA, LASCH, ROSENTHAL, SCHALLY, CAIN et CATTAN.

La rate est de volume normal dans les cas de MARCHIAFAVA (130 gr.), LASCH (170 gr.), CAIN et CATTAN.

Elle est légèrement augmentée de volume dans les cas de MARCHIAFAVA et NAZARI (270 gr.), BIFFIS (280 gr.), RUSCICA (375 gr.), BERGMARK (520 gr.), SCHALLY (volume de deux poings) et de HAMBURGER et BERNSTEIN, 2^e cas (360 gr.).

Elle n'est très volumineuse que dans les cas de BARTA et GÖRÖG (720 gr.), et de DONATI (2 kg.).

Le point capital encore ici est l'absence de toute lésion importante, l'absence particulièrement de sidérose et d'érythrophagocytose.

Les lésions notées sont d'ordre banal et d'intérêt tout secondaire :

épaississement très variable et inconstant de la capsule et des trabécules; il fait penser, dit ROSENTHAL, à la rate d'une cirrhose hépatique ;

— altérations fibro-adéniques autour des artères folliculaires (BIFFIS); dégénérescence hyaline des artérioles des follicules, tantôt diffuse, tantôt circonscrite à un segment de la paroi ;

— congestion des sinus et des cordons plus ou moins circonscrite ou diffuse.

La MOELLE OSSEUSE est rouge et présente dans la plupart des cas les caractères histologiques de moëlle hémopoïétique à type normoblastique; très rares mégacaryocytes (MARCHIAFAVA et NAZARI) ; moëlle très riche de lymphocytes (BIFFIS).

Le cas de BARTA et GÖRÖG fait exception : la moëlle des os longs était hypoplastique, pauvre en éléments des séries rouge et blanche et riche de graisse, tandis que la moëlle des os plats montrait des éléments en nombre normal (la moëlle des os plats est chez les adultes toujours plus riche en cellules; les altérations régressives sont toujours par là même moins marquées). Mais dans tous les cas on retrouve la même notion d'absence complète de sidérose.

En ce qui concerne les GANGLIONS LYMPHATIQUES, MARCHIAFAVA et NAZARI ont trouvé une légère sidérose dans quelques ganglions abdominaux: ils la considèrent comme secondaire à la sidérose rénale. BIFFIS note également dans quelques ganglions rétro-sternaux et mésentériques une intense congestion des sinus et des cordons avec érythrophagocytose. Par contre MARCHIAFAVA ne trouve pas trace de sidérose, pas d'altérations de texture.

On voit, comme nous l'avons déjà dit, que la lésion constante, dominante, la seule qui retienne l'attention des auteurs, est la *sidérose rénale, localisée aux tubes contournés et aux branches ascendantes des anses de HENLÉ*, respectant les glomérules, avec sidérose des débris et granulations encombrant la lumière des tubes urinaires.

Il est bien évident que ces lésions, témoins du processus d'hémoglobinurie-hémosidérinurie, n'ont aucun caractère de spécificité. Elles nous paraissent en effet très comparables à celles qui ont été notées dans les rares autopsies d'hémoglobinuries de cause diverse qui nous soient connues : rappelons les cas de KELSCH et KIENER et de LEMIERRE et RUDOLF (biliense hémoglobinurique), de DIEULAFOY et WIDAL (hémoglobinurie *a frigore*), de G. LION (hémoglobinurie infectieuse), de DALCHÉ, et de HAYEM et GHKA (hémoglobinuries toxiques). Les caractères essentiels et communs à tous ces cas sont en effet :

- l'intégrité de l'appareil glomérulaire,
- l'intégrité du tissu interstitiel (hormis un cas de néphrite surajoutée),
- l'élimination du pigment sanguin uniquement par les tubes contournés et les branches ascendantes de HENLÉ,
- la « desquamation » des cellules rénales et la formation de cylindres cellulo-pigmentaires,
- la discrétion habituelle des lésions de l'épithélium sécréteur.

— Quant à la sidérose, tant des cellules épithéliales que des granulations bourrant les tubes urinifères, elle est selon les cas nettement affirmée (DALCHÉ, HAYEM et GHKA) ou fort vraisemblable d'après l'aspect des granulations brun-jaunes décrites (KELSCH et KIENER, LION) ou non signalée (DIEULAFOY et WIDAL, LEMIERRE et RUDOLF). Nous verrons à l'étude pathogénique comment la sidérose paraît susceptible d'être expliquée, rendant ainsi compte de ce comportement différent.

Tandis que les lésions observées dans nos autopsies de maladie de MARCHIAFAVA-MICHELÌ se superposent ainsi assez étroitement à celles qui sont notées dans les hémoglobinuries de causes diverses, il est assez curieux de constater combien elles diffèrent sensiblement des lésions

notées dans les hémoglobinuries expérimentales provoquées par injection d'hémoglobine ou de substance hémolyzante. ACHARD et FEULLIÉ, puis SALIN, qui en ont fait l'étude minutieuse, insistent en effet sur l'absence constante de sidérose et sur deux caractères encore plus frappants : l'existence d'une congestion rénale surtout glomérulaire et de lésions de cytolyse protoplasmique au niveau des tubes contournés (vacuolisation du protoplasme, pycnose du noyau). Nous aurons également à envisager l'intérêt pathogénique d'une telle opposition.

Si l'étude anatomo-pathologique ne nous a ainsi montré ni lésion organique essentielle (car la sidérose n'est, comme on y a insisté de longue date à propos des divers syndromes avec sidérose viscérale, qu'un dépôt de pigment), ni lésion spécifique, elle présente néanmoins l'intérêt de nous fournir un nouveau caractère différentiel d'importance avec les ictères hémolytiques. Certes l'ictère hémolytique ne comporte pas non plus de lésion spécifique. Néanmoins, sans qu'il soit nécessaire de rappeler les autopsies classiques d'ictères hémolytiques congénitaux ou acquis, on sait qu'il est habituel d'y trouver une sidérose généralisée, frappant particulièrement le foie et la rate, très accessoirement les autres viscères, les reins, les ganglions mésentériques; foie et rate sont en outre congestionnés et sont le siège d'une intense érythrophagocytose.

Un tel contraste anatomo-pathologique entre ictère hémolytique et maladie de MARCHIAFAVA-MICHELI constitue encore un élément dont il faudra tenir compte dans nos discussions pathogéniques et diagnostiques.

PATHOGÉNIE

La maladie de MARCHIAFAVA-MICHELI est une anémie chronique par hyperhémolyse. L'origine hémolytique de l'ictère avec rétention uniquement pigmentaire, hyperbilirinémie fécale et urobilinurie simple est démontrée de longue date et nous n'avons pas à y revenir. Une démonstration encore plus directe de l'hémolyse est apportée par l'hémoglobininurie, paroxystique, prolongée ou même permanente, et par l'hémossidérinurie.

CAUSES DE L'HÉMOLYSE

Si le processus hémolytique est évident, on cherche en vain quel peut en être le facteur étiologique et aucune des hypothèses soulevées ne s'appuie sur des arguments très convaincants.

1) Il apparaît à peu près certain que *l'hérédité n'est pas en cause*; dans aucun cas son rôle n'a pu être seulement soupçonné. Certes une enquête familiale minutieuse et approfondie, telle qu'on la réclame dans les cas de « maladie hémolytique » n'a pas toujours été possible. Il faut cependant souligner que, hormis les cas de CHAUFFARD et TROISIER et de RUSCICA où l'anémie date de l'enfance, les premières manifestations se font le plus souvent entre 20 et 30 ans chez un sujet jusque-là en parfaite santé. On ne note par ailleurs aucun stigmate héréditaire de quelque nature que ce soit. Il n'existe pas davantage d'antécédent collatéral d'affection analogue ou dégradée. La maladie de MARCHIAFAVA-MICHELI paraît bien acquise.

2) On a vainement cherché à faire la preuve d'un *facteur infectieux originel*.

La syphilis, nous le répétons, n'est jamais en cause. On ne trouve en sa faveur ni antécédents, ni signes cliniques, ni signes sérologiques, malgré des investigations répétées et très complètes. Les traitements spécifiques d'épreuve n'ont jamais donné la moindre amélioration.

Le paludisme ne joue non plus aucun rôle. Les auteurs italiens, qui apportent le plus grand nombre de cas, ne l'ont jamais noté.

Faut-il attacher de l'importance aux infections aiguës ? Des infections banales (angine, grippe, choléra), notées lors des premières manifestations de l'affection, ne peuvent guère avoir joué qu'un rôle déclanchant ou révélateur. Les infections survenues dans le cours de la maladie ne l'influencent guère, avant le stade de très grande anémie, où leur nocivité se conçoit aisément.

On comprend ainsi notre scepticisme à l'égard de l'étiologie admise comme probable par SCHALLY, en ce qui concerne son observation personnelle : chaque accès d'hémoglobinurie survint, dit-il, avec les manifestations d'un foyer infectieux généralement suppuré, et l'auteur a l'impression qu'il s'agit d'une forme inaccoutumée d'un processus septique chronique. Il relate en effet l'apparition, à plusieurs reprises simultanée, de l'hémoglobinurie et de suppurations sinusales. Il aurait également trouvé des cocci hémolytiques dans le contenu duodénal ramené par tubage, mais ces germes ne détruisent pas *in vitro* la catalase du sang, et ne sont pas pathogènes pour le lapin.

Cette étiologie infectieuse reste donc une simple hypothèse pour un cas d'ailleurs unique au milieu de nos trente et une observations et ne peut nous arrêter.

3) Il faut en rapprocher l'hypothèse d'HAMBURGER et BERNSTEIN qui pensent à la possibilité d'une *toxi-infection* d'origine alimentaire ; un agent allergique pourrait se trouver dans l'alimentation ou être un produit intermédiaire du métabolisme, comme dans les manifestations hémoglobinuriques du favisme. Ils n'ont pu cependant établir, par la méthode des tests cutanés, d'hypersensibilité à un extrait alimentaire quelconque.

Nous ne trouvons donc encore dans ce sens aucun argument positif digne d'être retenu.

4) Rappelons enfin la discussion soulevée au Congrès International de l'aéronautique de 1927, au sujet du rôle possible des *traumatismes*, comme provocateurs d'une altération des organes hémopoïétiques ; ce rôle est admis par MEDULLA pour le malade de MARCHIAFAVA qui, pilote aviateur, avait été victime de nombreux accidents. Mais nombre d'auteurs (DIEZ, MINO) ne l'admettent pas dans les leucémies, les anémies graves. On ne peut que reconnaître, comme le fait MARCHIAFAVA, l'intérêt médico-légal de cette question ; mais le rôle du traumatisme, invoqué d'ailleurs dans ce seul cas, manque malgré tout de vraisemblance.

5) D'un tout autre ordre est l'hypothèse de *troubles endocriniens* soulevée par CAIN et CATTAN comme facteur étiologique possible d'un trouble du métabolisme du fer (sur lequel nous reviendrons). Ces auteurs invoquent à l'appui les faits cliniques soulignés récemment par MM. DE GENNES, DELARUE et ROYER DE VERICOURT dans la cirrhose bronzée, affection marquée aussi par des troubles importants du métabolisme du fer.

Pour leur cas, CAIN et CATTAN ont noté « une sorte d'infiltration de la peau lui donnant un aspect succulent qui rappelait le myxœdème ; on notait aussi l'absence presque complète de poils, la disparition de la queue des sourcils. Mais il n'y avait ni frilosité, ni troubles intellectuels, ni tout autre symptôme pouvant faire penser à une déficience thyroïdienne. Par contre depuis le début de la maladie les règles étaient très irrégulières et très peu abondantes ». Nous trouvons par ailleurs dans les autres observations peu d'arguments du même ordre. Très impressionnant cependant est ce cas d'HRITZENBERGER sur lequel nous avons déjà insisté : l'hémoglobininurie parût bien présenter un rythme menstruel ; après irradiation des ovaires, elle cessa de même que les règles pendant 6 mois ; elle reparut cependant plus tard, en l'absence de règles, mais régulièrement tous les mois. L'auteur suppose qu'une fonction de l'ovaire, sinon la menstruation s'est rétablie.

Du même ordre est le premier cas d'HAMBURGER et

BERNSTEIN où les urines sont « acajou » 2-3 jours avant les règles, cependant la relation avec le cycle menstruel n'est pas invariable.

Rappelons que des troubles endocriniens sont notés fréquemment dans la « maladie hémolytique » (thèse de Mme SCHRAMECK), mais qu'il paraît bien difficile de préciser leur place primitive ou secondaire, et le rôle possible des facteurs humoraux actuellement volontiers invoqués.

6) Nous voulons de même rappeler les notions récentes sur les anémies par *carence vitaminique*. Ed. BENHAMOU et A. NOUCHI attirent l'attention sur ces faits en rapportant deux observations d'anémie tropicale macrocytique, affection décrite par Lucy WILLS aux Indes, mais qui selon eux ne doit pas être spéciale aux pays chauds. Il n'y a ni achylie gastrique, ni symptômes neurologiques; l'hépatothérapie, le traitement ferrugineux n'ont aucune influence, tandis que l'anémie obéit spécifiquement aux préparations autolysées de levure de bière. Il s'agirait ainsi d'une véritable carence de vitamine B.

On a invoqué d'autre part une carence de vitamine C dans l'hémoglobinurie paroxystique *a frigore* et L. ARMENTANO et A. BENTSATH auraient par l'acide ascorbique empêché le déclenchement d'une crise par le bain froid. Ils auraient également reconnu à la vitamine C un véritable pouvoir antihémolytique *in vitro*.

Ces hypothèses toutes récentes mériteront certes une étude clinique et expérimentale étendue, mais nous n'avons à l'heure actuelle aucun argument à apporter à leur appui; nous avons notamment, sans le moindre bénéfice, traité notre malade par des doses élevées d'acide b. ascorbique.

7) Rôle du système nerveux végétatif.

Nous avons rappelé trois observations d'hémoglobinurie rapportées par BINGOLD, d'interprétation difficile, peut-être susceptibles d'être considérées comme des formes dégradées de la maladie de MARCHIAFAVA-MICHEL. BINGOLD, en l'absence de toute notion pathogénique, les interprète comme des « spasmes viscéraux avec hémolyse et hémolyse »

globinurie ». Cette étiquette de spasmes viscéraux lui paraît en effet la mieux convenir à ces crises douloureuses de symptomatologie diverse, mais sans substratum organique et de sédation spontanée. Or, nous retrouvons les mêmes crises, plus ou moins atténuées mais généralement assez intenses, dans la plupart de nos observations ; elles accompagnent l'hémoglobinurie, ou tout au moins les crises d'une certaine intensité, ou plutôt les précèdent durant un ou deux jours et cèdent généralement en même temps que se fait l'émission d'urines noires.

BINGOLD pose la question de savoir si spasmes et hémolyse ont une même étiologie ou si peut-être le processus spasmodique, primitif, joue un rôle quelconque dans l'hémolyse.

Ne peut-on admettre par analogie l'existence de spasmes vasculaires, ou d'une façon plus générale de troubles vaso-moteurs ? Ce ne serait point là une hypothèse neuve en ce qui concerne l'hémoglobinurie *a frigore*. ROBIN expliquait le rôle du rein, essentiel selon lui, par une congestion rénale par spasme des vaisseaux périphériques dû au froid. DONATH et LANDSTEINER avaient remarqué, comme le rappelle BINGOLD, dans l'hémoglobinurie paroxystique, des manifestations objectives d'insuffisance vaso-motrice (coloration rouge-bleue des pieds, des mains et des oreilles). Ils les interprétaient comme des troubles d'innervation vasculaire, dûs à un abaissement, suffisant pour l'activation de la lysine, de la température et de la circulation dans les parties refroidies.

HOFF et KELS étudient deux crises provoquées par le bain à 0° et divisent l'accès en 2 phases : première phase de caractère sympathicotonique : hypertension sanguine, hyperthermie, hyperglycémie, acidose, disparition des éosinophiles, horripilation ; deuxième phase avec des phénomènes diamétralement opposés : hypotension, chute thermique, diminution des leucocytes et lymphocytose, éosinophilie. Ils soulignent que le bain froid détermine chez ces sujets une pâleur considérable de la peau (cadavérique jusqu'à mi-cuisse) et non pas la rougeur habituelle.

L'association à l'hémoglobinurie *a frigore* de troubles

d'ordre neuro-végétatif ou vaso-moteur est d'ailleurs classique : inconstants, se manifestant avant l'élévation thermique, sous forme d'érythème orticé, d'œdèmes segmentaires, de syndrome de RAYNAUD; on peut même voir dans les formes graves une parésie spasmodique des membres inférieurs.

De même KELSCH et KIENER étaient amenés, dans leur description de la fièvre bilieuse hémoglobininurique, à invoquer une influence vasomotrice. « Nous ne saurions expliquer pourquoi dans certains cas le rein se refuse à laisser passer l'hémoglobine, et d'autres fois la laisse passer aisément, pourquoi le foie est silencieux ou est vivement surexcité... Pourquoi enfin la rate et la moëlle osseuse sont, suivant les cas, très inégalement chargées de pigment. Ces apparentes contradictions dépendent apparemment des variations de l'innervation vasomotrice des organes, aussi bien que de la marche plus ou moins précipitée de la destruction globulaire ».

Trouvons-nous également dans nos observations de maladie de MARCHIAFAVA-MICHEL des faits autorisant à invoquer une perturbation vasomotrice ?

La malade de LASCH fit à plusieurs reprises des ictus hémiplésiques, de régression très rapide.

SALEN insiste sur les paresthésies des membres que son malade éprouve lors de ses crises.

ENNEKING note plusieurs fois des œdèmes segmentaires.

D'autres faits encore, malgré les difficultés d'interprétation qu'ils soulèvent, méritent d'être rappelés :

La tension artérielle paradoxalement élevée de ces sujets. SALEN a noté au cours du paroxysme hémoglobininurique une élévation de tension de 12 à 14 de maxima.

L'infarctus mésentérique du malade d'ENNEKING fait penser aux faits, étudiés cliniquement et expérimentalement par R. GRÉGOIRE et L. BINET, d'infarctus intestinaux jusqu'ici inexplicables et ressortissant en réalité à des phénomènes vaso-moteurs d'origine anaphylactique.

— Enfin la manifestation la plus frappante et la plus singulière, pour laquelle il est difficile de ne pas invoquer une perturbation neuro-végétative, est le rythme nocturne de l'hémoglobininurie, relevé dans un grand nombre de cas.

Nous avons vu qu'on a cherché en vain à le modifier, notamment par l'alimentation, par l'insolation artificielle. Il semble venir faire la contrepartie des faits déjà connus d'albuminurie et d'hémoglobininurie orthostatiques ou d'hémoglobininurie de la marche.

Le rôle du système nerveux végétatif, tout comme celui des glandes endocrines, nous paraît ainsi pouvoir être envisagé à titre d'hypothèse, et en l'absence de toute notion étiologique plus précise.

GENÈSE ET SIÈGE DE L'HÉMOLYSE

La première question qui se pose est celle de savoir s'il y a ou non une altération primitive des érythrocytes les préparant à l'hémolyse. SCHALLY notamment croit à une telle altération (par toxine), l'agent hémolysant pouvant être complètement inactif sur des érythrocytes normaux. Nous ne pouvons à la vérité apporter aucun argument décisif dans ce sens. La fragilité globulaire que l'on est en droit de considérer « comme correspondant à une lésion des globules dans l'organisme, lésion qui, quelles qu'en soient la cause et la nature, explique la déglobulisation » (BRULÉ) manque ici dans l'ensemble des cas.

Peut-être faudra-t-il attendre l'entrée dans la pratique de nouvelles méthodes de recherche, de l'ordre par exemple de celles étudiées par Mlle ABADI (Erythro dialyse et ciné lyse) pour faire la preuve *in vitro* dans ces cas d'une altération globulaire ; peut-être aussi n'est-il besoin d'aucune lésion globulaire pour expliquer l'hémolyse.

Il faut maintenant étudier les diverses hypothèses émises concernant le siège de l'hémolyse.

1. — LA RATE.

La rate devait être, comme on l'avait fait pour les ictères hémolytiques, la première mise en cause. MARCHIAFAVA suppose en 1928 une hyperfonction hémolytique de la rate, comme dans les splénomégalias dites hémolytiques, avec ou sans ictère, et qui guérissent par la splénectomie.

MICHEL, au Congrès de Gènes de 1929, classe l'affection parmi les splénomégalias hémolytiques primitives. Mais il soulève de vives critiques de N. PENDE et de FERRATA. Il reconnaît d'ailleurs qu'il ne semble pas probable du point de vue doctrinal que la rate soit ici le « primum movens » de l'affection.

Bien des arguments s'élèvent d'ailleurs contre cette hypothèse :

— Le fait que l'on n'ait jamais pu établir avec certitude dans les ictères hémolytiques, ni le rôle hémolytique de la rate, ni l'origine splénique des hémolysines, objets d'anciennes et longues discussions, (BIFFIS n'a pas davantage dans son cas pu établir une action hémolysante des extraits de rate).

— Le fait qu'on ne puisse guère considérer la splénomégalie, comme l'ont montré M. WIDAL et ses élèves, que comme une conséquence de l'hémolyse, apparaissant aussi bien après les hémolyses expérimentales quel qu'en soit l'agent et après les crises sévères d'hémoglobinurie paroxystique.

A ces arguments d'ordre général sont venus s'en ajouter de nouveaux, plus particuliers à la maladie de MARCHIAFAVA-MICHEL :

— L'absence de toute lésion splénique, sidérose et macrophagie, témoins et conséquences de l'hémolyse anormale.

— Et surtout l'absence de quelque effet bienfaisant que ce soit de la splénectomie sur le cours de l'affection.

Tout rôle semble donc bien pouvoir être dénié à la rate dans l'anémie hémolytique avec hémoglobinurie-hémosidérinurie.

Il n'y a guère lieu par ailleurs de discuter le rôle ni comme cause, ni comme siège de l'hémolyse, du foie, de la moëlle osseuse ou des glandes lymphatiques, puisqu'on ne découvre dans ces organes aucune altération témoignant de la destruction globulaire.

II. — HÉMOLYSE DANS LE SANG CIRCULANT.

C'est l'hypothèse à laquelle on se trouve ainsi amené, c'est aussi celle qui cadre le mieux à l'heure actuelle avec

les notions classiques sur l'hémolyse dans les ictères hémolytiques et dans les hémoglobinuries. Pour ces affections l'hémolyse dans la circulation générale s'appuie essentiellement sur deux ordres d'arguments :

— La preuve *in vitro* du processus hémolytique, qu'il soit dû à une action globulaire (fragilité globulaire) ou à une action plasmatique (hémolysine, réaction de DONATH et LANDSTEINER).

— La présence de l'hémoglobine libre dans le plasma, l'hémoglobinémie, fugace, pouvant être saisie juste avant l'apparition de l'hémoglobinurie.

1° — En ce qui concerne le premier ordre d'arguments, il nous échappe complètement dans la maladie de MARCHIAFAVA-MICHELÌ : ni fragilité globulaire, ni présence d'hémolysine libre, ni réaction de DONATH et LANDSTEINER ne sont retrouvées de façon régulière et dans l'ensemble des cas.

2° — L'hémoglobinémie par contre est considérée comme démontrée de façon indiscutable par nombre d'auteurs (GIFFIN, MANINI, SALEN, SCHEEL, ENNEKING, MARCHIAFAVA et MICHELÌ, BARTA et GÖRÖG, LASCH, IGLAUER et FRENREISZ, SCHALLY, FALKIEWICZ et MUSIAL, HAMBURGER et BERNSTEIN, CAIN et CATTAN).

On sait de quelles critiques elle a été l'objet dans les discussions relatives à l'hémoglobinurie *a frigore*.

— Les cas où l'on affirme l'absence d'hémoglobinémie (HIJMANS VAN DEN BERGH 2° cas, BIFFIS) ne peuvent être tenus pour décisifs : on peut toujours se demander si on ne l'aurait pas mise en évidence en la recherchant à un autre moment, par exemple un peu plus tôt avant le début de la crise.

— Les cas avec hémoglobinémie sont souvent aussi sujets à caution : étant donné la fragilité du sang de ces malades, on peut toujours supposer que l'hémolyse ne s'est produite qu'*in vitro* et que, *in vivo*, il n'y avait pas d'hémoglobine libre dans le plasma. C'est ainsi que dans notre cas nous n'avons jamais pu obtenir, quelles que soient les précautions prises, un sérum clair, sans hémoglobine. Au contraire, en recueillant le sang, comme nous l'avons rappelé, dès la ponction veineuse dans un tube

chaud, avec une solution oxalatée chaude et en centrifugeant immédiatement et rapidement, nous obtenons toujours un plasma clair, macroscopiquement sans traces d'hémoglobine.

Aussi faut-il attacher surtout de la valeur aux cas où le plasma ou le sérum ne sont qu'exceptionnellement teintés d'hémoglobine. C'est ainsi qu'ENNEKING trouva deux fois seulement l'hémoglobinémie et précise que lors de prises de sang fréquemment répétées, le sérum était toujours normalement coloré. De même CAIN et CATTAN constatent une seule fois l'hémoglobinémie, la veille du jour où, à la suite de la cure de fer, les urines prirent la teinte porto caractéristique.

Si l'existence d'une hémoglobinémie transitoire est ainsi bien établie, il faut reconnaître que la théorie de l'hémolyse dans la circulation générale n'explique pas l'absence de tumeur splénique spodogène (car la splénomégalie manque très souvent), l'absence de sidérose généralisée (foie, rate, moëlle osseuse), ni le fait que le fer, résidu de l'hémolyse, se trouve ici éliminé uniquement par voie urinaire, nullement par voie intestinale, bien que l'élimination de bile soit accrue. En d'autres termes, si l'on admet que l'hémoglobine dissoute dans le plasma est pour une part éliminée telle quelle (hémoglobinurie), pour une part transformée dans l'organisme, c'est-à-dire décomposée, comment expliquer que l'on retrouve une partie de ses éléments constitutifs dans le sang (bilirubinémie) puis éliminés par voie urinaire (urobilinurie) et par voie intestinale (hyperbilinie fécale), et que l'autre partie ne se retrouve que dans les reins (sidérose uniquement rénale) et dans les urines (hémosidérinurie) ?

III. — LE REIN.

Force est donc de discuter l'intervention possible d'un facteur rénal dans l'hémoglobinurie et plus encore dans l'hémosidérinurie.

Le rôle du rein a d'ailleurs été longuement discuté en ce qui concerne l'hémoglobinurie *a frigore*. Il a pu être considéré comme primordial (notamment par Robin) avant

que fussent établies l'existence de la phase d'hémoglobiniémie et l'hémolyse par action plasmatique, selon le mécanisme du phénomène de DONATH et LANDSTEINER.

On ne pouvait plus alors reconnaître au rein qu'un rôle secondaire : soit de simple filtre, soit plutôt une action de concentration de l'hémoglobine, dissoute à un faible taux dans le plasma. Les expérimentateurs et notamment ACHARD et FEUILLÉ et SALIN se sont en outre attachés à démontrer l'existence de lésions rénales, secondaires à l'hémolyse, mais qui seraient nécessaires pour que se fit le passage de l'hémoglobine du plasma dans l'arbre urinaire. L'hémoglobine se comporterait vis-à-vis du rein comme une albumine étrangère et provoquerait une congestion rénale surtout glomérulaire et une cytolysé protoplasmique des tubes contournés.

Il faut cependant rappeler que ni dans les autopsies d'hémoglobinuries de causes diverses, ni dans celles de maladie de MARCHIAFAVA-MICHELÌ on n'observe en général de lésions glomérulaires et que les altérations des cellules des tubes contournés sont en général très discrètes malgré une hémoglobinurie répétée pendant de nombreuses années. Ces faits amèneraient à supposer que le processus hémolytique n'est peut-être pas ici tout-à-fait superposable au processus expérimental, dans lequel le phénomène sanguin est certain.

GILBERT et ses élèves se sont fait également les défenseurs d'une participation active du rein au processus de l'hémoglobinurie. Il interviendrait, selon eux, secondairement, soit pour éliminer l'hémoglobine dissoute en excès dans le plasma, soit pour compléter le travail de destruction globulaire. Mais, à vrai dire, la preuve n'a jamais été apportée ni d'un pouvoir hémolytique quelconque du rein, ni d'une action hémolytique de l'extrait rénal.

Mais c'est surtout pour expliquer l'hémوسидérinurie qu'il paraît nécessaire d'invoquer une participation du rein, non sans doute comme facteur déterminant sa formation, mais au moins comme lieu où elle se produit. Nous nous trouvons en effet en présence de trois hypothèses :

1° Si l'on pense que l'hémوسидérine est formée dans la circulation générale, on objectera d'abord qu'on ne l'a ja-

mais trouvée dans la circulation, ce qui n'est sans doute pas un argument décisif. Mais surtout il restera à expliquer pourquoi ce fer libre ne se dépose en aucun cas dans des parenchymes autres que le rein (foie, rate), ni pourquoi il ne s'élimine pas au moins en partie par la voie intestinale, mais exclusivement par la voie urinaire.

On peut supposer alors avec DONATI qu'il existe un trouble quelconque du système réticulo-endothélial le rendant incapable de retenir et d'élaborer le fer mis à sa disposition par l'hémolyse, ou encore qu'il existe une lésion fonctionnelle (rénale) consistant en un abaissement du seuil d'excrétion du fer (sur lequel nous ne disposons d'aucune précision).

Il faut en rapprocher l'hypothèse de CAIN et CATTAN incriminant une sorte de « diabète ferrique ». Ces auteurs remarquent en effet que le fait capital paraît résider dans l'élimination continue du fer à l'état métallique, que l'organisme semble incapable de fixer. Ils sont également frappés par les crises hémoglobinuriques déclanchées par les cures de fer « comme si l'apport de fer était en partie responsable de l'hémolyse ». Il se pourrait que le fer ne puisse ni se fixer sur les globules rouges sous une forme stable, ni être retenu par les cellules du système réticulo-endothélial et soit en fin de compte éliminé.

On ne peut en effet que souligner combien il est étrange que l'organisme, avec tout le fer mis à sa disposition par l'hémolyse, n'en paraisse constituer aucune réserve (puisque, tout au moins, on n'en met histologiquement nulle part en évidence en dehors des reins). Il est de même surprenant que cette élimination se poursuive aux taux élevés que nous avons notés, malgré les besoins constants en fer de ces sujets, car rien histologiquement ne permet de supposer une reprise au moins partielle du fer déposé dans les cellules des tubes contournés. Enfin comment expliquer qu'un organisme aussi appauvri ne paraisse apte à bénéficier en aucune façon (tout au moins de façon stable) de l'apport supplémentaire que constitue la cure ferrugineuse ?

Il y a là tout un ensemble de faits particulièrement troublants, sur lesquels une connaissance plus approfondie du

métabolisme — normal et pathologique — du fer viendra sans doute un jour apporter quelque lumière.

2^o) On peut considérer que l'hémosidérine se forme dans le rein, plus exactement dans les cellules épithéliales des tubes contournés et des branches ascendantes des anses de HENLÉ, où elle reste pour une part déposée. C'est l'hypothèse admise par MARCHIAFAVA qui écrit dans ses diverses publications : « l'hémolyse se fait en deux modes : rapide et brutale, c'est la crise d'hémoglobinurie; continue et lente avec transformation de l'hémoglobine en hémosidérine dans le protoplasma des cellules épithéliales du rein. La substance colorante du sang n'est pas éliminée comme hémoglobine, mais est d'abord transformée dans le groupe des substances hémosidériniques par l'action des éléments cellulaires vivants, c'est-à-dire par l'épithélium de la partie sécrétante du rein ».

On explique bien ainsi pourquoi l'hémosidérinurie est surtout abondante après les crises hémoglobinuriques, comme l'a noté MARCHIAFAVA. Quand l'hémolyse est à son maximum en effet, l'hémoglobine est éliminée très rapidement par le rein, sans avoir le temps d'être dégradée en hémosidérine.

On explique aussi comment il peut y avoir une hémosidérinurie quasi-permanente, alors que l'hémoglobinurie est en général intermittente, avec des crises souvent très espacées : les cellules rénales ont en effet emmagasiné, si l'on peut dire, le fer et l'éliminent progressivement. C'est ainsi, comme le soulignait déjà SALIN, que l'on n'observe ni sidérose ni hémosidérinurie, dans les hémoglobinuries expérimentales où il s'agit d'une hémolyse extrêmement brutale suivie d'une hémoglobinurie presque immédiate et de courte durée, et où l'animal est aussitôt sacrifié sans qu'on lui laisse ainsi le temps de dégrader l'hémoglobine qui pourrait encore se trouver dans son appareil rénal.

On ne trouve pas davantage de sidérose ni d'hémosidérinurie dans les cas où le processus hémoglobinurique a été de très courte durée : cas de WIDAL, LEMIERRE, ABRAMI et KINDBERG (septicémie à perfringens, mort en moins de 3 jours); cas de LEMIERRE et RUDOLF (bilieuse hémoglobinurique, mortelle en quelques heures.) Au contraire la

sidérose se retrouve dans des cas comme ceux de KELSCH et KIENER (mort 20 jours après la crise hémoglobinurique), de HAYEM et GHKA (mort en une huitaine de jours). Elle est probable dans les cas de G. LION (durée 8 jours) et de DALCHÉ (durée 4 jours).

Mais l'élément initial reste inexpliqué : pourquoi les cellules rénales ont-elles seules ici la propriété de transformer l'hémoglobine en hémosidérine ? C'est la question déjà plusieurs fois posée : pourquoi n'y a-t-il de sidérose et d'élimination du fer que rénales ?

3^e) Aussi MARCHIAFAVA et MICHELI sont-ils amenés, à leur corps défendant, à supposer que l'hémolyse ou tout au moins *la plus grande partie de l'hémolyse se fait*, non dans les reins, mais *dans le circuit vasculaire rénal*.

MARCHIAFAVA écrit : « si l'on doit tenir compte de l'énorme hémosidérose rénale, et de l'élimination permanente d'hémosidérine par les urines, on serait enclin à localiser la plus grande destruction des globules rouges dans la circulation rénale : destruction dont les produits restent pour la plus grande partie dans les reins, tandis qu'une partie d'hémoglobine s'échapperait pour aller au foie ».

MICHELI écrit dans le même sens : « L'hémoglobinémie qui accompagne habituellement les crises indique clairement que l'hémolyse survient dans le torrent circulatoire, tandis que le contraste entre l'absence de résidus de la destruction du sang dans les divers organes et l'intense et constante hémosidérose des reins rend suggestive l'idée, si on ne veut pas admettre l'absolue incapacité de la part des organes réticulo-endothéliaux de fixer au moins partiellement l'hémoglobine libérée dans la circulation, que le processus survient de façon prévalente sinon exclusive dans le circuit de la lente circulation rénale. » MICHELI précise d'ailleurs qu'il ne veut pas revenir pour cela au vieux concept de l'origine rénale de certaines formes d'hémoglobinurie dans le sens d'une active participation des reins au processus hémolytique, non encore démontrée.

*
**

Beaucoup plus hardie est la *théorie soutenue* par BINGOLD.

Nous avons déjà rappelé, après lui, que le sang normal décompose l'eau oxygénée avec formation d'oxygène moléculaire, grâce à l'action d'un ferment, véritable protecteur antiperoxydasique : la catalase. Le sang privé de catalase (par chauffage) est détruit par l'eau oxygénée, beaucoup mieux que ne peuvent le faire les substances chimiques les plus fortes; il est rapidement décoloré et ne fournit plus le spectre de l'oxyhémoglobine, mais la solution donne la réaction du fer (ce que ne fait pas l'hémoglobine). Or BINGOLD remarque que les urines hémoglobinuriques ne comportent plus de catalase; il confirme ce fait sur de nombreux cas d'hémoglobinuries de causes diverses; et de même expérimentalement chez le lapin et le chat en provoquant l'hémoglobinurie par injection d'eau distillée. Il vérifie enfin, tant chez ses malades que chez les animaux d'expérience, que le sang veineux comporte bien de la catalase. Il en conclut que la disparition ou la séparation de la catalase du pigment sanguin se fait dans le parenchyme rénal, lors du passage du sang à travers le rein. Le pigment devient alors — et alors seulement — attaquant par les oxydants et susceptible d'être ainsi décomposé, « détruit ».

BINGOLD estime en effet que seule une oxydation très puissante est capable de détruire complètement l'hémoglobine. Il base son argumentation sur l'expérimentation bactériologique. Si l'on infecte par du pneumocoque du sang humain chauffé au-dessus de 73° et du sang d'oie (naturellement détruit par H^2O^2), on a une égale décoloration parce que les deux sangs ne peuvent opposer que trop peu de protection aux pneumocoques producteurs d' H^2O^2 .

Il reste à savoir si un tel processus d'oxydation peut se passer dans les reins. Or l'existence de propriétés oxydantes du rein est actuellement bien connue. L. JUSTIN-BESANÇON les étudie longuement dans son important travail sur les fonctions internes du rein. BINGOLD rappelle seulement comme la plus connue l'oxydo-réduction du bleu de méthylène qui, transporté dans le sang à l'état de leuco-dérivé, est oxydé en même temps qu'il est éliminé par les cellules du tube contourné.

Le processus de la transformation physiologique de l'hé-

moglobine serait alors, selon BINGOLD, le suivant : une partie du sang qui passe dans les reins par les glomérules y est dépouillée (par des puissances particulières, peut-être fermentatives) de sa catalase protectrice (que la catalase soit détruite ou simplement séparée et reprise par la circulation). Il peut être ainsi très vite oxydé, c'est-à-dire décoloré. Une partie s'arrêterait au stade des pigments de l'urine, une autre pourrait aller jusqu'à des corps incolores (il s'agit là de recherches en cours).

En cas d'hémolyse accrue, le pigment privé de catalase est excrété par l'urine à l'état d'oxyhémoglobine. BINGOLD estime vraisemblable un retour partiel de l'hémoglobine libérée à la circulation (hémoglobinémie). Si le processus se poursuit lentement, il peut y avoir par oxydation biologique dans le parenchyme rénal une démolition graduelle de l'hémoglobine. Le fer est repris dans la circulation. Il ne serait pas étonnant, remarque l'auteur, que l'urine hémoglobinique, si l'excrétion de sang dure plus longtemps, donne une réaction du fer positive, une partie du fer serait ainsi excrétée dans l'urine.

Affirmatif sur ces points, BINGOLD réserve la question de savoir si un processus de décomposition analogue peut aussi se produire dans des organes autres que le rein.

Telles sont les recherches et les vues qu'il nous a paru intéressant de résumer. Une expérimentation étendue et prolongée dira si les données en sont régulièrement confirmées et dans quelle mesure ce mécanisme de l'hémolyse peut être retenu tant à l'état normal que dans les cas pathologiques, et notamment dans les hémoglobinuries.

A l'heure actuelle, si l'on ne peut écarter l'hémolyse dans le sang circulant, solidement établie dans les autres processus hémolytiques, il paraît difficile de ne pas admettre une participation à un degré quelconque du rein comme siège, sinon comme agent de l'hémolyse, ou tout au moins de la formation de l'hémosidérine, et l'on ne peut enfin rejeter le rôle de facteurs physico-chimiques et vaso-moteurs encore des plus mal connus.

Le problème pathogénique posé par la maladie de MARCHIAFAVA-MICHELI reste ainsi, il faut le reconnaître, bien

impossible à résoudre et nous ne pouvons conclure autrement qu'en exprimant la plus grande incertitude. Une connaissance plus approfondie des phénomènes biologiques de l'hémolyse en général, l'expérimentation physiopathologique et les enseignements de plus nombreuses observations viendront sans doute un jour préciser cette pathogénie.

DIAGNOSTIC

L'association des deux syndromes : ictéro-anémie et hémoglobininurie-hémosidérinurie, leur chronicité, l'inefficacité de toute thérapeutique donnent à la maladie de MARCHIAFAVA-MICHELI une allure des plus caractéristiques. Si le diagnostic n'en est pas porté, c'est, il faut le reconnaître, qu'elle est encore à l'heure actuelle à peu près inconnue en France. Le premier cas français, nous l'avons vu, est celui communiqué par MM. CAIN, CATTAN, HARRISPE et BOUWENS VAN DER BOIJEN au début de 1937. Et c'est à la suite de la communication de M. CAIN que nous reconnûmes, MM. BRULÉ, HILLEMAND et nous-même, la véritable nature des troubles de notre malade.

En ce qui concerne les cas antérieurs aux travaux de MARCHIAFAVA et de MICHELI, leur autonomie n'est généralement pas reconnue et le diagnostic porté est celui d'ictère hémolytique, d'anémie, ou de splénomégalie hémolytique, avec crises hémoglobininuriques (CHAUFFARD et TROISIER, HIJMANS VAN DEN BERGH 1^{er} cas, MARCHIAFAVA et NAZARI, BIFFIS, GIFFIN, MANINI, BARTA et GÖRÖG, LASCH).

Dans d'autres cas les auteurs ont surtout prêté attention à l'hémoglobininurie et les dénominations adoptées sont celles d'hémoglobininurie atypique, ou cryptogénétique, ou d'hémoglobininurie paroxystique nocturne (HIJMANS VAN DEN BERGH 2^e cas, SALEN, ENNEKING, HITZENBERGER, ROSENTHAL, BERGMARK, SCHALLY).

Le diagnostic différentiel se pose en effet de façon toute différente selon la prédominance du syndrome ictéro-anémique ou de l'hémoglobininurie.

I. — DIAGNOSTIC DE L'ANÉMIE HÉMOLYTIQUE

Nous ne nous arrêterons pas aux difficultés d'interprétation que peut soulever l'ictère au début, bien que certains de ces sujets aient pu être considérés comme des hépatiques ou des vésiculaires.

En fait l'ictère avec cholémie uniquement pigmentaire et absence de décoloration des matières fécales, avec anémie, avec ou sans splénomégalie, pose essentiellement le diagnostic d'*ictère hémolytique* et il est bien difficile de ne pas considérer d'abord ce diagnostic comme le plus vraisemblable.

L'absence d'antécédents héréditaires ne peut être tenue pour assez décisive pour écarter le diagnostic de « maladie hémolytique », classique ictère hémolytique congénital du type MINKOWSKI-CHAUFFARD. L'absence de toute notion étiologique toxique ou infectieuse ne peut suffire non plus à écarter le diagnostic d'ictère hémolytique acquis du type WIDAL, ABRAMI et BRULÉ où le facteur étiologique n'est pas toujours retrouvé. Seuls les examens spéciaux peuvent montrer combien cet état diffère de ces deux types classiques. On ne trouve pas en effet l'abaissement caractéristique de la résistance globulaire que n'aurait pas manqué de mettre en évidence la recherche sur les hématies déplasmatisées. On ne trouve pas davantage en général d'hémolysine libre dans le sérum, permettant de rattacher ces cas aux ictères hémolysiniques tels que les définissait J. TROISIER.

Un problème beaucoup plus délicat se trouve posé par les cas dits « ictères hémolytiques avec augmentation de la résistance globulaire ». RIETTI leur a récemment consacré un mémoire rappelant les rares observations démonstratives. Aux cas habituels d'ictère hémolytique avec résistance minimale diminuée et microcytose apparente, en réalité macrocytose mais microplanie (selon NAEGELI et ALDER), s'opposeraient des cas rares d'ictère hémolytique avec résistance maximale augmentée et microcytose vraie. Nombre d'auteurs n'admettent en réalité pas la notion d'ictère hémolytique sans fragilité globulaire.

On peut se trouver ainsi réduit à poser, au moins à titre provisoire, le diagnostic d'anémie ictérigène simple (CARRIÉ) ou, s'il y a une grosse rate, d'anémie splénomégalyque. C'est là dans certains cas une pure question de termes, puisque les auteurs italiens par exemple, emploient pour l'ictère hémolytique congénital la dénomination de « splénomégaly hémolytique constitutionnelle ».

Il ne s'agit point là d'ailleurs de types morbides bien limités et définis mais tout au plus, semble-t-il, de cadres d'attente groupant des cas divers, répondant cliniquement à une ictéro-anémie pour laquelle la preuve de l'hémolyse n'a pu être apportée ni par l'épreuve de la résistance globulaire, ni par la recherche des hémolysines. Ces groupes peuvent être ainsi appelés à se démembrer au fur et à mesure que seront isolés et délimités de nouveaux types morbides avec leurs symptômes caractéristiques, tels que la maladie de MARCHIAFAVA-MICHELÌ.

Quant au diagnostic des *anémies*, qui resterait à envisager pour les cas où l'ictère paraît tout-à-fait au deuxième plan, nous avons vu que la maladie de MARCHIAFAVA-MICHELÌ ne peut être confondue ni cliniquement, ni hématologiquement, en l'absence de toute mégaloblastose, avec la maladie de BIERMER, anémie pernicieuse cryptogénétique. L'épreuve thérapeutique, l'échec de l'hépatothérapie, constitue un nouvel élément décisif. Nous avons moins encore à discuter le diagnostic d'anémie hypochrome essentielle, puisque même dans les formes avec valeur globulaire inférieure à l'unité, la cure de fer s'est toujours montrée inefficace.

Dans tous les cas, seules la survenue d'une crise hémoglobininurique, qui peut ne se produire qu'après plusieurs mois, ou la découverte d'une hémoglobininurie minime prolongée ou permanente, ou de l'hémosidérinurie, permettront de poser le diagnostic de maladie de MARCHIAFAVA-MICHELÌ, et de donner ainsi leur juste valeur à l'absence de fragilité globulaire, à l'absence (d'ailleurs inconstante) de splénomégaly, à la résistance au traitement symptomatique.

II. — DIAGNOSTIC DE L'HÉMOGLOBINE

Nous n'insisterons pas sur les erreurs qui peuvent être commises lors des premières crises, où l'on a pu croire à une atteinte rénale, ou bien, en présence de manifestations douloureuses souvent très violentes, à une lésion abdominale ou vésiculaire d'ordre chirurgical. L'hémoglobininurie est en fait aisée à reconnaître et oriente d'emblée vers le diagnostic d'hémoglobininurie *a frigore*. C'est là en effet à l'heure actuelle le seul type d'hémoglobininurie essentielle bien isolé et défini, et c'est le diagnostic qui va tout d'abord être posé, ne serait-ce que sur l'argument de fréquence. Mais l'observation clinique, les enquêtes anamnétique, expérimentale et biologique vont bientôt montrer tous les caractères anormaux de cette crise. Le paroxysme typique de la maladie de HARLEY est en effet bien spécial : le malade s'étant exposé au froid, a eu un frisson, des malaises divers, puis bientôt une émission d'urines sanglantes; après deux ou trois mictions, en quelques heures, tout est rentré dans l'ordre.

Ici au contraire la crise est apparue spontanément, en l'absence de tout refroidissement, souvent en plein été, et l'on ne parviendra pas à la reproduire par l'épreuve du bain froid.

Tandis que la syphilis est quasi-constante chez les hémoglobininuriques *a frigore* (réaction de WASSERMANN positive dans 92 % des cas dans la statistique récente d'HÖGLUND), tout antécédent de syphilis manque ici et les réactions sérologiques répétées se montrent constamment négatives. Le test de DONATH et LANDSTEINER, véritable reproduction *in vitro* de l'hémolyse *a frigore*, manque enfin dans la généralité des cas.

Tout oppose ainsi schématiquement l'hémoglobininurie de la maladie de MARCHIAFAVA-MICHELLI, et celle de la maladie de HARLEY. Mais bien des cas se présentent de façon singulièrement plus complexe : si le rôle provocateur du froid n'est pas évident de prime abord, on sera amené à invoquer un refroidissement minime, méconnu mais suffisant chez un sujet hypersensible. Il faudra avoir vu de nom-

Leuses crises se dérouler chez un malade alité, surveillé, pour se convaincre que le froid ne joue aucun rôle dans leur déclenchement.

Il est aussi des cas de maladie de HARLEY où la terminaison de la crise est beaucoup moins franche : elle peut se prolonger un ou deux jours; elle peut être suivie d'un véritable ictère hémolytique aigu; des crises fréquentes et répétées peuvent enfin entraîner un véritable état ictéro-anémique chronique de réparation très lente. Le tableau se rapproche ainsi beaucoup de celui que nous avons décrit dans la maladie de MARCHIAFAVA-MICHEL, sans que l'on soit encore en droit de rejeter le diagnostic d'hémoglobinurie *a frigore*. Ces éléments prendront au contraire toute leur valeur chez un sujet mis au repos, à l'abri de tout refroidissement et soumis à un traitement anti-anémique actif. Une hémoglobinurie prolongée durant des jours et des semaines, comme nous en avons cité quelques cas, une hémoglobinurie minime permanente ou nocturne, paraîtront alors fort suspectes. Une telle hémoglobinurie chronique nous paraît à l'heure actuelle bien spéciale à la maladie de MARCHIAFAVA-MICHEL. La prolongation de l'état ictéro-anémique paraîtra également dans ces conditions bien peu compatible avec le diagnostic d'hémoglobinurie *a frigore*. L'épreuve du bain froid, la notion de syphilis, le test de DONATH et LANDSTEINER, restent en tous cas les arguments décisifs pour trancher le diagnostic entre maladie de HARLEY et maladie de MARCHIAFAVA-MICHEL.

Il faut également citer certaines hémoglobinuries essentielles, non *a frigore*, tout-à-fait exceptionnelles, sinon d'authenticité discutable : telle est l'hémoglobinurie de la marche décrite par FLEISCHER en 1881, proche sans doute de l'hémoglobinurie de posture (PORGES et STRISOWER). Telle aussi l'hémoglobinurie paralytique décrite par MEYER-BETZ, s'accompagnant d'altérations musculaires et qui correspondrait peut-être aux myoglobinuries étudiées expérimentalement par CAMUS et PAGNIEZ.

Il est enfin une affection qui, par ses crises douloureuses lombo-abdominales avec émission d'urines du rouge-cerise au noir, présente une étrange ressemblance clinique avec la maladie de MARCHIAFAVA-MICHEL : nous voulons

parler de l'exceptionnelle porphyrinurie aiguë primitive, maladie de GUNTHER, sur laquelle l'observation récente de MM. R. BOULIN, R. GARCIN, NEPVEUX et ORTHOLAN vient de rappeler l'attention. C'est l'examen chimique et microscopique qui permettra d'écarter le diagnostic d'hémoglobinurie et de s'orienter vers la délicate recherche de la porphyrine.

Il reste un dernier problème à discuter : celui de la *survenue d'une hémoglobinurie au cours d'un ictère hémolytique*. Elle a été considérée comme possible depuis les expériences que nous avons déjà rappelées, de LESNÉ et RAVAUT, et celles de VAST, expériences reprises et développées par M. BRULÉ dans sa thèse : « Dans les ictères hémolytiques, écrivait-il..., l'hémoglobine mise en liberté dans l'organisme a le temps de s'y transformer en pigments biliaires qui s'accumulent dans les tissus, mais que même dans ces cas, la déglobulisation se fasse plus intense et plus brusque, l'hémoglobine sera éliminée en nature, l'hémoglobinurie apparaîtra ».

Ces notions répondent à des faits qui ne peuvent prêter à confusion avec la maladie de MARCHIAFAVA-MICHEL. Tel est le cas d'« hémoglobinurie hémolysinique avec ictère polycholique aigu » de CHAUFFARD et VINCENT, telle aussi l'hémoglobinurie survenue au cours d'un ictère hémolytique aigu à perfringens, comme dans l'observation classique de WIDAL, LEMIERRE, ABRAMI et KINDBERG; tel est encore le cas plus récent rapporté par H. BOURGES : « hémoglobinurie avec hémolysinémie, déglobulisation massive et ictère polycholique intense au cours d'un processus hémolytique latent chez un paludien ancien ».

Quant aux faits d'hémoglobinurie au cours d'ictère hémolytique primitif, les observations, qui en sont très rares, sont sujettes à discussion. C'est ainsi que parmi les cas cités comme tels, ou comme formes de transition, certains ne cadrent ni avec l'ictère hémolytique vrai, ni avec l'hémoglobinurie *a frigore*, et paraissent pouvoir être légitimement rattachés à la maladie de MARCHIAFAVA-MICHEL. Tels sont ceux de CHAUFFARD et TROISIER et de HIJMAN VAN DEN BERGH qui figurent parmi nos trente et une observations (Obs. n^{os} 5 et 6).

D'autres cas paraissent bien être des hémoglobinuries *a frigore*, un peu spéciales du fait de l'existence d'une ictéro-anémie chronique. Telle l'observation de GILBERT et LEREBoullet rapportée dans une étude sur « la forme rénale de l'ictère acholurique simple », où le rôle du froid dans le déclenchement des crises hémoglobinuriques est indéniable; telle aussi celle de GILBERT et CHABROL : « ictère acholurique simple avec hémoglobinurie », avec résistance globulaire normale et crises déclanchées par le froid chez un syphilitique ancien; tels enfin les cas de FOIX et SALIN et de LEVY-VALENSI. Quant à l'observation de BETTMANN « Sur une forme spéciale de l'ictère chronique » contemporaine des premières descriptions de l'ictère hémolytique, l'hémoglobinurie n'y a été notée que deux ou trois fois, tandis que les crises de déglobulisation sont fréquentes, avec phénomènes de choc, et notamment choc *a frigore*. Aussi son classement nous paraît-il très discutable.

L'hémoglobinurie au cours de l'ictère hémolytique primitif reste ainsi sujette à caution et MICHEL va jusqu'à dire que l'expression d'ictère hémolytique avec crise hémoglobinurique doit disparaître de la nosographie moderne de l'ictère hémolytique. ROSENTHAL est du même avis. Voisine, quoique moins catégorique, est l'opinion émise par Mme SCHRAMECK dans sa thèse sur la maladie hémolytique (1936) : « C'est avec le même doute (que pour les accidents hémorragiques) et avec le même manque de preuves personnelles que nous rapporterons les associations d'ictère chronique splénomégalique et d'hémoglobinurie paroxysmique. Il n'y aurait entre ces manifestations qu'une question de degré. Cette hypothèse est loin d'être concluante et nous pouvons lui objecter que les très nombreuses crises violentes de nos observations ne se sont jamais accompagnées d'hémoglobinurie ».

En fait il paraît probable que de tels cas, soumis à une nouvelle critique, seront susceptibles d'être rattachés à la maladie de MARCHIAFAVA-MICHEL, lorsqu'ils ne pourront rentrer ni dans le cadre des ictères hémolytiques classiques, ni dans celui de l'hémoglobinurie *a frigore*.

TRAITEMENT

Nous avons déjà souligné l'inefficacité absolue de tout traitement sur le cours de l'affection. Bien plus, nombre de tentatives thérapeutiques ont paru indiscutablement aggravantes, tandis qu'en l'absence de tout traitement actif l'état restait sensiblement stationnaire.

Aussi n'est-il guère possible de fixer un traitement, tant symptomatique que pathogénique.

On ne peut guère que passer en revue les multiples essais faits dans l'un et l'autre sens, pour envisager en dernier lieu les résultats également décevants de la splénectomie.

TRAITEMENTS ANTIANÉMIQUES

Certes ces malades sont cliniquement et hématologiquement bien différents des biermériens; néanmoins la *cure de foie* est d'habitude la première mise en œuvre. Elle se montre rapidement décevante, ne relevant à peu près pas le taux des globules rouges. En vain la cure est intensifiée, la dose augmentée jusqu'à 200-300 gr. par jour, l'administration de foie de veau *per os* combinée à celle d'extraits buvables et injectables. Certes la moëlle ne paraît pas incapable de répondre à l'hépatothérapie et l'on note une certaine augmentation des réticulocytes, pouvant atteindre 15-20-30 %, une poussée d'éosinophilie, de la polychromatophilie. L'anémie ne se répare pas mieux pour cela et les globules rouges passent tout au plus de 2.000.000 à 2.500.000, montent rarement et très lentement jusqu'à 3.000.000 sans s'y maintenir.

La cure de foie abandonnée, ou si l'on a prêté dayanta-

ge attention au fait que le malade se présente cliniquement comme un ictérique hémolytique, on recourt à la *cure ferrugineuse*, traitement de choix des ictères hémolytiques.

Il est inutile de passer en revue les multiples formes d'administration du fer, injectables ou ingérables, fer réduit ou sels de fer. Le plus habituellement prescrit en France est le protolaxate de fer que l'on donne couramment *per os* à des doses beaucoup plus hautes qu'il n'était classique, 2 à 4 gr. par jour représentant une dose modérée. C'est celle que nous avons utilisée chez notre malade.

Disons de suite que le fer se montre incapable de relever de façon stable le taux des globules rouges. Bien plus, comme nous y avons déjà insisté, il déclanche dans nombre de cas, de nouvelles crises hémoglobininuriques. Tel malade qui avait par exemple une anémie à 2.250.000 avec hémosidérinurie mais pas d'hémoglobininurie, se présente après 15 jours de traitement ferrugineux avec une anémie à peine améliorée (2.500.000 G. R. par exemple) et de l'hémoglobininurie, crise manifeste, ou révélée simplement par l'examen systématique des urines.

Il nous a semblé au détail de certaines observations, que si le traitement ferrugineux déclanchait une crise, c'était après avoir relevé dans une notable mesure le taux des globules; en d'autres termes, que si la cure de fer pouvait être dite nocive, c'était précisément dans la mesure où, prescrite à des doses actives, elle se montrait efficace sur l'anémie de ces malades. Que cette explication soit valable, ou non, pour tous les cas, le résultat reste aussi décevant : le fer prescrit à faibles doses est inactif, donc inutile; prescrit à des doses plus élevées il déclanche des crises et laisse finalement le malade à un taux de globules rouges aussi bas qu'auparavant.

Nous ne ferons que citer les médications anciennes généralement détronées par l'hépatothérapie : arsenic, sérums hémopoïétiques. Nombre d'auteurs y ont recouru, devant l'inefficacité du foie et du fer, et sans plus de succès.

Reste comme dernière arme la *transfusion du sang*, mais nous avons relaté les nombreux cas où, malgré toutes les précautions prises, elle a déclanché des crises hémoglobininuriques, ou simplement des phénomènes de choc, d'into-

lérance sévères. Il est aussi des cas où la transfusion a paru bien tolérée, mais en aucun d'eux l'amélioration ne s'est longtemps maintenue, en aucun, *a fortiori*, le cours de la maladie n'a paru en quoi que ce soit modifié.

Peut être aura-t-on malgré tout la main en quelque sorte forcée à la transfusion, chez un malade arrivé à un degré d'anémie particulièrement angoissant, laissant envisager une issue fatale. Tel a été le cas pour MARCHIAFAVA : l'exitus paraissant imminent, les globules rouges à 700.000, il se résolut malgré la notion d'une crise hémoglobinurique post-transfusionnelle, à faire une transfusion de 900 cc. qui, dit-il, fut salvatrice. Les G. R. étaient 24 jours après à 2.400.000 et le malade put partir en convalescence. Six mois plus tard une transfusion parût à nouveau nécessaire, mais elle fut suivie 12 jours après, de phénomènes hémorragiques bientôt mortels.

La transfusion sanguine ne peut donc rester, en connaissance de cause, que comme suprême recours — très aléatoire — dans une situation désespérée.

ESSAIS DE TRAITEMENTS PATHOGÉNIQUES

En l'absence de toute notion sur la pathogénie de la maladie de MARCHIAFAVA-MICHEL, les auteurs ont été amenés à recourir aux divers traitements qui ont pu être préconisés dans les ictères hémolytiques et dans l'hémoglobinurie paroxystique essentielle.

Nous ne ferons que citer comme traitements « du terrain » le calcium, la cholestérine, dont l'inefficacité était déjà avérée pour les ictères hémolytiques; il n'y a d'ailleurs ici ni hypocholestérinémie, ni abaissement de la résistance globulaire, sur laquelle la cholestérine était supposée susceptible d'agir.

Nous avons eu recours également à la vitamine C (injections intramusculaires d'acide b ascorbique) préconisée par les auteurs allemands H. LOTZE et ARMENTANO et BENT-SATH dans l'hémoglobinurie *a frigore*.

Des traitements dits de « désensibilisation » très divers ont été essayés :

Autohémothérapie; elle a déclenché également des crises hémoglobinuriques; elle compterait cependant un succès au moins partiel, le 2^e cas d'HIJMAN VAN DEN BERGH relaté très succinctement : après quelques injections les accès d'hémoglobinurie cessèrent et ne s'étaient pas encore reproduits 10 mois après.

Autosérothérapie, que WIDAL et ROSTAINE ont utilisé avec succès dans l'hémoglobinurie *a frigore*. L'autosérothérapie intra-veineuse pratiquée chez notre malade était bien supportée mais, comme tout autre traitement, est restée sans bénéfice.

On a également eu recours aux traitements de désensibilisation non spécifique : injection de lait, injection de peptone, préconisée par NOLF dans l'hémoglobinurie *a frigore*.

IGLAUER et FRENREISZ, pensant agir sur le siège présumé de l'hémolyse, font faire de la diathermie de la rate et des reins.

DONATI fait faire de la radiothérapie sur la rate.

LA SPLÉNECTOMIE

La splénectomie ne pouvait manquer d'être envisagée en présence d'un tel processus, malgré tout ce qui le sépare des ictères hémolytiques classiques.

Mettons de suite à part le cas de DONATI, qui apporte un résultat remarquable.

L'auteur avait conseillé la splénectomie la première fois qu'il vit le malade, 2 ans après le début de l'affection; la rate était alors de volume normal. Le malade ne s'y décida que quatre ans plus tard, toutes les cures étant restées inutiles; son anémie était alors à 1.400.000 G. R. et lors de l'intervention à 800.000. Rate de 2 kgs (pas d'examen histologique).

Revu après quelques mois, il est en très bon état, très amélioré, gardant cependant un certain degré d'anémie et un léger ictère.

Revu deux ans plus tard, il déclare que 3 mois auparavant, à la suite d'une cure de foie, il avait 4.000.000 de G.R.;

notable urobilinurie, mais pas d'hémositérinurie, toujours trouvée aux précédents examens; les crises d'hémoglobininurie ne se sont plus reproduites. DONATI remarque que le succès — qui n'est toutefois pas une *restitutio ad integrum* — pourrait faire douter du diagnostic d'anémie splénomégalyque avec hémoglobininurie et faire considérer le cas comme un ictère hémolytique. Mais les caractères différentiels, sur lesquels nous avons insisté, se retrouvent ici aussi. Le poids de la rate, très supérieur à celui des autres cas, n'a pas une valeur absolue pour infirmer le diagnostic.

Hormis ce cas, la splénectomie, pratiquée chez dix autres malades, ne comporte que des échecs. Il faut d'abord tenir compte de la gravité propre de l'intervention : la mort survint au bout de quelques heures chez les malades de BIFFIS et de ROSENTHAL, au 17^e jour par thrombose portale chez celui de BARTA et GÖRÖG. Dans le cas de GUËX enfin, la splénectomie ne put être menée à bien en raison d'adhérences vascularisées et la mort survint quelques heures plus tard par hémorragie.

Sept autres opérés survécurent. La mortalité, notable, ne dépasse donc pas celle que l'on peut attendre d'une intervention aussi sévère chez de grands anémiques.

Dans la plupart des cas on ne relève aucune modification du processus d'anémie hémolytique ni du processus d'hémoglobininurie-hémositérinurie (SAXL, SCHALLY, RUSCICA, HAMBURGER et BERNSTEIN 2^e cas, CAIN et CATTAN).

Dans deux cas tout au plus, les suites immédiates donnèrent un espoir rapidement détrompé : LASCH note une décroissance de l'ictère et un long temps sans hémoglobininurie, cependant six semaines plus tard (après le début d'une cure de fer) il y eut une nouvelle crise.

Le malade de MARCHIAFAVA, malgré des suites opératoires très sévères avec phénomènes pleuraux et syndrome hémorragique, resta trois mois sans hémoglobininurie, l'hémositérinurie persistant cependant sans modification; l'auteur escomptait au moins comme résultat de la splénectomie la cessation des crises, mais celles-ci réapparurent bientôt pour se répéter jusqu'à la mort survenue un an plus tard.

Peut-être enfin faut-il relever une certaine action sur l'hémopoïèse, tout au moins dans les formes hyporégénératives.

Dans le cas de BARTA et GÖRÖG, les G. R. montèrent progressivement du 18 mai (splénectomie) au 6 juin (mort) de 1.600.000 à 2.980.000, les normoblastes de 2 à 6 %, les réticulocytes de 4 à 19 %.

Dans celui de MARCHIAFAVA, avant l'intervention (6 mars) on avait : G. R. 1.600.000, aniso-poïkilocytose, ni hématies nucléées, ni plaquettes; au milieu d'avril on commença à voir des normoblastes et des plaquettes, que l'on n'avait pas réussi à voir depuis le premier jour de l'observation, cependant très rares. Au 31 mai (24 jours après la 2^e transfusion) : G. R. 2.400.000, aniso-poïkilocytose légères, quelques normoblastes, plaquettes rares, corps de JOLLY.

Dans celui de LASCH, il y eut après la splénectomie des signes manifestes d'une activation de la moëlle osseuse, des hématies nucléées en quantité accrue (prévalence de normoblastes, très rares mégablastes) de 2 à 60 %, les réticulocytes qui étaient auparavant de 2 à 50 % montèrent à 90, 150 %. Ces chiffres sont confirmés dans les mois suivants.

SCHALLY note enfin que la plaquettopénie n'a plus été retrouvée après l'opération.

Il apparait donc bien qu'ici, comme il est classique pour les ictères hémolytiques, la splénectomie semble donner un « coup de fouet » à l'érythropoïèse médullaire. Le fait est de même confirmé sur le plan expérimental, notamment par les expériences de V. JIRRA qui étudie l'influence de la splénectomie sur les modifications hématologiques par hémolyse expérimentale. Il prouve que chez les animaux splénectomisés on a une plus grande rapidité dans la résolution des phénomènes d'hémolyse expérimentale et dans le retour aux conditions normales de morphologie du sang.

Une telle action, seul bénéfice de la splénectomie, mérite-t-elle que les risques en soient courus, alors qu'en fin de compte l'anémie ne s'en trouve à peu près pas améliorée, l'hémolyse se poursuivant avec la même intensité, avec d'autant plus d'intensité semble-t-il parfois, que le taux des globules rouges est remonté plus haut ?

Quelle conduite thérapeutique peut-on maintenant préconiser ? La plus grande prudence est la règle essentielle.

La splénectomie est à rejeter, le cas de DONATI n'est pas assez convaincant pour en faire courir les dangers.

Les transfusions sanguines sont à réserver pour les cas où l'on a vraiment la main forcée par une situation désespérée. Toutes les précautions de groupage et de technique, d'ailleurs classiques, ne suffisent pas à les rendre inoffensives. Seules restent utilisables les médications antianémiques : l'hépatothérapie qui n'a pas paru nuisible, le traitement ferrugineux, que l'on pourrait encore malgré tout essayer en recourant à de très faibles doses, en tâtant la susceptibilité du malade, et en suivant ses résultats par des numérations et des examens d'urines fréquents.

Si l'on ne peut rien pour ces malades, au moins faut-il éviter toute tentative trop hasardée, inspirée de notions pathogéniques toujours discutables, susceptible de troubler sans bénéfice un état médiocre, mais stationnaire.

OBSERVATIONS

I. — (M. BRULÉ, P. HILLEMAND et R. GAUBE)

M. Le B... (Olivier), employé des Pompes Funèbres, âgé de trente-quatre ans, nous est envoyé du service d'Urologie de l'hôpital Cochin. Il a émis brusquement des urines de coloration sanglante. Le lendemain, est apparu un ictère franc des téguments et des muqueuses. L'examen des urines montrait alors une albuminurie abondante, des leucocytes et des cylindres granuleux. Mais nous ne savons si l'on trouvait des globules rouges.

Ce n'est que seize jours plus tard, le 19 novembre 1934, que nous voyons le malade pour la première fois. Il est subictérique ; ses urines sont simplement urobiliniques ; l'urée sanguine est normale. Malgré l'absence de fièvre, nous demandons à l'Institut Pasteur un séro-diagnostic pour spirochétose ictérigène : il reste négatif. Les symptômes s'atténuent rapidement et le malade quitte notre service, apparemment guéri.

Nous le revoyons le 15 avril 1935, pour une nouvelle poussée d'ictère apparue trois jours auparavant. L'ictère est franc, jaune d'or ; il varie d'intensité d'un jour à l'autre. Les urines ne sont pas sanglantes, mais elles contiennent de la bilirubine, beaucoup d'urobiline, tandis que la réaction de Hay est négative. Le malade dit que ses selles auraient été décolorées pendant une journée.

Le foie déborde les fausses côtes de deux travers de doigt ; la rate est à peine perceptible. Des tubages duodénaux sont pratiqués à plusieurs reprises, ramenant chaque fois de la bile. La numération globulaire montre une légère anémie, à 4.000.000. Un dosage de pigments biliaires dans le sang par la méthode de Chabrol et Busson donne 0 gr. 133 et par la méthode de Fouchet 1 p. 30.000. La réaction directe de

Hijmans van den Bergh est négative ; la réaction indirecte est fortement positive.

La radiographie après ingestion de tétraïode montre une vésicule normale.

Le 1^{er} juin, le nombre des globules rouges est tombé à 2.980.000, le subictère persiste.

Comme on trouve dans les antécédents du malade la notion d'un ulcus duodénal, opéré en 1930 (gastro-entérostomie), on se demande si l'ictère n'est pas lié à une périviscérite et le 6 juin 1935, une laparatomie exploratrice est pratiquée : le foie est augmenté de volume ; les parois de la vésicule sont épaissies, les voies biliaires sont libres, on ne sent pas de calculs. On se borne à faire une cholécystostomie. A la suite de l'intervention, l'état général s'améliore : le malade reprend 10 kilogrammes en quelques mois, mais le subictère persiste.

Nous ne revoyons Le B., qu'en septembre 1936. Il nous raconte qu'il a présenté à plusieurs reprises (janvier, mai 1936), de nouvelles poussées d'ictère *accompagnées d'urines très foncées*.

Les accidents se manifestent de la manière suivante :

Le malade se plaint de douleurs très violentes dans l'hypochondre droit, durant une demi-heure à trois quarts d'heure, se répétant deux à trois jours et accompagnées de douleurs lombaires, sensation de fatigue, courbature extrême. Puis l'ictère apparaît le deuxième ou troisième jour, tandis que les phénomènes douloureux disparaissent. L'ictère est foncé, mais les matières ne semblent pas avoir été décolorées ; en même temps, les urines deviennent extrêmement foncées, noires comme du café. Au bout de quarante-huit heures, tout le syndrome s'amende : les urines s'éclaircissent, l'ictère s'atténue, mais dans l'intervalle des crises, il subsiste un fond de subictère.

Nous essayons de faire préciser les conditions dans lesquelles les crises se reproduisent : nous ne trouvons aucune cause provocatrice nette, sauf une fois, où, parti à 4 heures du matin pour la pêche, le malade eut un frisson, suivi de malaise et dû rentrer se coucher ; l'ictère apparut deux jours plus tard avec urines noires.

Au premier abord, l'anémie est frappante (la numération montre, en effet : 2.600.000 globules rouges ; 3.000 leucocytes ; hémoglobine, 60 % ; valeur globulaire, 1,38). Nous insistons pour que le malade entre dans nos salles.

Dans le service, nous avons l'occasion de voir, pour la première fois, la série des accidents se dérouler devant nous, avec

leur rythme complet, car jusqu'à présent nous n'avions jamais observé le malade que quelques jours après le début de la crise. Nous trouvons à l'examen : le foie un peu augmenté de volume, la rate accrochable, débordant les fausses côtes de deux travers de doigt.

Les urines contiennent de l'urobiline et de la bilirubine : la réaction de Hay est négative. Les réactions de Weber et de Meyer sont fortement positives. Par contre, l'examen microscopique ne nous montre pas trace d'hématies : on ne trouve que quelques rares cylindres granuleux et un dépôt d'urates acides de soude et de potasse.

Il s'agit donc d'*hémoglobinurie* et non d'hématurie.

Pour confirmer le diagnostic d'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*, nous pratiquons aussitôt les recherches hématologiques classiques : réaction de Donath et Landsteiner, étude de la résistance globulaire.

Le 2 octobre, faisant un prélèvement de sang *sans précautions particulières*, nous constatons que le sérum exsudé est jaune-foncé, rougeâtre, très riche en hémoglobine, comme le confirment les examens spectroscopique et chimique.

Le 5 octobre, un nouveau prélèvement est fait avec un matériel chauffé à 37° : plasma oxalaté et sérum présentent une coloration jaune moins foncée, mais la *réaction de Donath et Landsteiner*, pratiquée sur ce plasma et sur ce sérum, selon la technique indiquée par ces auteurs (trente minutes à la glace, puis deux heures à 37°, sans addition de complément), *reste complètement négative*.

Par ailleurs, la recherche de la *résistance globulaire* est pratiquée sans précautions particulières, avec les hématies déplasmatisées : elle *semble déceler une nette fragilité globulaire* : l'hémolyse débutant avec une solution à 5,4 pour 1.000 de chlorure de sodium.

Devant ces résultats ne cadrant pas avec notre diagnostic clinique : réaction de Donath et Landsteiner négative, résistance globulaire abaissée, nous nous appliquons à reprendre ces recherches avec plus de minutie, et en suivant la technique bien établie par Widal, Abrami et Brissaud.

En ce qui concerne la réaction de Donath et Landsteiner :

Le 24 octobre, le sang est recueilli avec toutes les précautions indispensables pour éviter l'hémolyse, souvent produite par le moindre refroidissement : le prélèvement, la centrifugation sont faits à 37°.

1° XXX gouttes de plasma du malade + 1 goutte d'hématies d'un malade témoin sont portées *dix minutes* à 0°, puis deux heures à 37°. *Il y a hémolyse*.

2° XXX gouttes de plasma du malade + I goutte d'hématies du témoin sont portées *vingt minutes* à 0°, puis deux heures à 37°. *Il n'y a pas d'hémolyse.*

3° XXX gouttes de plasma + I goutte d'hématies sont portées *trente minutes* à 0°, puis deux heures à 37°. *Pas d'hémolyse.*

4° XXX gouttes de plasma + I goutte d'hématies sont portées *quinze minutes* à 0°, puis le plasma est rejeté, les hématies lavées et additionnées de XXX gouttes de *sérum complémentaire* (du malade témoin) enfin portées deux heures à 37°. *On a une réaction subpositive.*

5° XXX gouttes du plasma + I goutte d'hématies portées *trente minutes* à 0°, puis les hématies lavées et additionnées de XXX gouttes de *sérum complémentaire*, enfin portées deux heures à 37°. *On a une réaction subpositive.*

Le 3 novembre :

1° Dans trois tubes, on met XXX gouttes de plasma + I goutte d'hématies du témoin. On les laisse respectivement huit, quinze et trente minutes à 0°, puis on les porte deux heures à 37°. *Il n'y a pas d'hémolyse.*

2° On fait, par ailleurs, trois tubes, avec également XXX gouttes de plasma + I goutte d'hématies du témoin. On les laisse respectivement huit, quinze et trente minutes à 0°, puis pour chaque tube : le plasma est rejeté, les hématies lavées et additionnées de XXX gouttes de *sérum témoin*, enfin portées deux heures à 37°. *Il y a hémolyse dans les trois tubes.*

Le 10 novembre :

2° Plasma du malade + hématies étrangères, laissés en trois tubes respectivement huit, quinze et trente minutes à 0°, puis portés deux heures à 37°. *Pas d'hémolyse.*

2° Plasma du malade + hématies étrangères, laissé en trois tubes respectivement huit, quinze et trente minutes à 0°, puis le plasma est rejeté, les hématies sont lavées et additionnées de *sérum de témoin* (1). *Pas d'hémolyse.*

Le 17 novembre :

1° Le plasma du malade, recueilli et conservé à 37°, est additionné d'hématies d'un témoin, mis huit, quinze et trente minutes à 0°, puis porté deux heures à 37°. *Pas d'hémolyse.*

2° Le plasma et les hématies sont mis dans les mêmes conditions à 0°, puis le plasma est rejeté, les hématies sont la-

(1) Notons que *sérum témoin* et *hématies étrangères* proviennent de malades quelconques, différents à chaque expérience.

vées à 0°, et additionnées de sérum humain (témoin) et portées à 37°. Il y a hémolyse dans les trois tubes.

3° Après un séjour dans les mêmes conditions huit, quinze et trente minutes à 0°, les hématies lavées sont additionnées de sérum de cobaye. Il y a hémolyse dans les trois tubes.

En ce qui concerne la résistance globulaire, nous faisons la recherche en nous maintenant à la température de 37° : le sang est recueilli dans une seringue à 37°, les hématies sont lavées à 37°, les tubes à hémolyse et les solutions sont portés à 37°. Grâce à ces précautions, la résistance globulaire s'est montrée normale à des examens répétés : hémolyse initiale, 4,2 ; hémolyse complète, 3,4.

Signalons enfin que nous n'avons pas observé d'auto-agglutination des hématies.

Pendant toute la durée de notre période d'observation, le malade est resté subictérique. La bilirubinémie oscillait entre 1 p. 15.000 et 1 p. 35.000. La réaction *directe* de Hijmans van den Bergh était négative, sauf au moment d'une crise : la réaction *indirecte* était positive entre 1 p. 28.000 et 1 p. 40.000.

La présence d'hémoglobine dans le sérum sanguin nous a maintes fois empêchés de rechercher la réaction-limite de Chabrol et Busson, l'anneau obtenu étant rouge et non pas violet.

Si la bilirubinémie demeurait constamment au-dessus de la normale, par contre, nous n'avons jamais pu déceler la présence de sels biliaires dans le sang, par le procédé de Chabrol, Charonnat et Cottet.

Le subictère paraissait donc d'origine hémolytique, bien plus qu'hépatique. Cependant, dans les urines toujours riches en urobiline, nous avons trouvé parfois de la bilirubine et des sels biliaires, par la réaction de Hay.

Les procédés d'étude de l'insuffisance hépatique (épreuve de la galactosurie par le procédé de Fiessinger, épreuve de l'eau par la technique de Vaquez et Jules Cottet) nous ont fourni des résultats normaux.

L'urée sanguine est toujours restée normale.

Le 2 octobre 1936, les protides étaient à 78,20 p. 1.000. Les lipides à 4 gr. 68 ; le cholestérol se maintenant autour de 1 gr. 50 (Laudat).

Les réactions de Wassermann, Hecht, Jacobstal, Kahn, Meinicke, la floculation de Vernes sont restées négatives, même après réactivation (Demanche).

Radiographie du crâne normale.

Le malade a quitté le service le 6 novembre, dix jours après une dernière crise.

Un traitement par injection intramusculaire de peptone a été entrepris. En outre, nous avons fait ingérer de l'acide ascorbique. Mais le malade reste subictérique et anémique : de 2.690.000 au millimètre cube, ses globules rouges sont même tombés à 1.900.000, puis son anémie s'est améliorée sous l'influence d'un traitement par extrait de foie injectable. (On note, au début de janvier 1937, 20 p. 100 d'hématies granulo-filamenteuses.)

Une nouvelle crise d'hémoglobinurie survient les premiers jours de janvier 1937. Nous interrompons alors les injections de peptone (le malade a reçu, depuis novembre, seize injections) pour entreprendre de l'autosérothérapie par voie intraveineuse, selon la technique de Widal, Abrami et Brissaud.

Le 12 février, l'urine de la nuit (qui ne contenait pas d'hémoglobine) renfermait une petite quantité d'hémosidérine, caractérisée, dans le culot de centrifugation et après dissolution à l'acide chlorhydrique à 1 p. 5, par le ferrocyanure de potassium dont l'addition donnait une coloration bleue.

Depuis lors, l'hémosidérine a été recherchée un très grand nombre de fois, et dans des conditions diverses : urines de la nuit, urines du matin, de l'après-midi, du soir : la réaction du Bleu de Prusse s'est montrée constamment positive.

Le dosage du fer urinaire (méthode de Fleury et Marque) donne le résultat suivant (mars 1938) :

Fer total : par litre : 2 mmg. 5

par 24 heures (1440 cc. d'urines) : 3 mmg. 60

(M. Sassier).

Au contraire, l'hémoglobinurie ne s'est reproduite que par courtes périodes sans qu'il y ait de grandes crises obligeant le malade à interrompre ses occupations.

Il est vu tous les huit jours et nous trouvons chimiquement de l'hémoglobine dans ses urines :

Le 19 et le 26 février 1937 (urines de la nuit) ;

Le 19 mars (urines de la nuit fortement +) ;

Le 2 avril (urines de la nuit légèrement +, pas dans les urines de jour).

Pendant cette période, malgré la négativité répétée des examens sérologiques, nous faisons un traitement spécifique d'épreuve au bismuth. L'autosérothérapie intraveineuse est continuée jusqu'au 19 mars, toujours bien supportée : l'injection ne détermine aucune malaise, le malade ne signale pas d'altération plus marquée de ses urines à la suite des injections.

Il prend, depuis le 9 mars, des comprimés antianémiques à base de globine ferrique spécialisée. L'anémie reste néanmoins aussi marquée : le 19 mars G. R. = 1.980.000.

Un examen de la moëlle osseuse par ponction sternale (dû à l'obligeance du Dr ISCH-WALL) nous montre (26 mars 37) :

Anisocytose très marquée,
Réticulocytes : 14,6 % environ,
Plaquettes : peu nombreuses.

Polynucléaires neutrophiles : 6,
Lymphocytes : 4,
Monocytes : 1,
Métamyélocytes : 2,
Myélocytes neutrophiles : 9,
Myélocytes éosinophiles : 1.
Hémocytoblastes : 5,
Hémohistioblastes : 1.

Pronormoblastes : 15,
Normoblastes : 46. Total : 61.

Mégaloblastes : 8,
Promégaloblastes : 2. Total : 10.

Fond peu épais, non granuleux ; mégacaryocytes rares ; très nombreux éléments par champ (plus de 20). Réaction normoblastique considérable. Grand nombre d'hémocytoblastes.

Moëlle hyperrégénérative de l'ordre de la réaction observée en général dans les syndromes hémolytiques (plus de 50 % de normoblastes). »

Le 9 avril, le nombre des G. R. a encore baissé : 1.700.000. On remplace alors la globine ferrique par du protoxalate de fer (4 gr. par jour), traitement continué jusqu'au 17 avril.

Le 23 avril, amélioration notable (G. R. = 2.450.000. H b 40 %. V. G. = 0,81). Mais les urines, qui, le 9 avril, ne contenaient pas d'hémoglobine, donnent à présent une réaction fortement positive, déjà notée le 16 et que l'on retrouvera le 1^{er} mai, qui manquera enfin le 8 mai.

Un traitement à l'acide ascorbique est tenté : le malade reçoit, du 24 avril au 14 mai, une injection sous-cutanée tous les deux jours de 2 cc. d'acide b. ascorbique (0,05 par cc. = 2.000 unités par ampoule).

Le 14 mai, l'état n'est nullement amélioré : ictère accentué,

pas de splénomégalie, souffle extra-cardiaque, G. R. : 1.800.000. pas d'hémoglobinurie. Le malade est remis à la globine ferrique. Les examens hebdomadaires ne montrent plus d'hémoglobinurie, mais l'anémie est stationnaire, oscillant entre 1.900.000 G. R. et 2.370.000.

Le malade part pour deux mois en Bretagne. Nous le re-voyons le 26 octobre. Il a eu, dit-il, trois fortes crises en juillet, survenues sans aucun refroidissement et alors qu'il prenait toutes les précautions qui lui sont habituelles: crises analogues aux précédentes, durant deux-trois jours. Actuellement, il se sent plutôt mieux, a engraisé de 3 kilogs et a repris son travail sans fatigue. Cependant, de temps à autre, il éprouve des douleurs lombaires, tandis que ses urines sont plus foncées. Mais ces petites crises ne l'obligent pas à interrompre son travail.

L'ictère persiste, net sur le fond d'anémie. La rate n'est ni palpable, ni percutable ; le foie est normal. Le pouls à 80 ; tension 14,5 — 7. Léger souffle méso-cardiaque. Pas d'hémoglobinurie. Sang : G. R. 2.620.000. H b 55 %. V. G. 1,04.

Résistance globulaire (à 37°) normale. (Hⁱ = 4,2).

Nous faisons, à cette époque, à deux reprises, l'épreuve du bain froid, pour essayer de déclencher une crise hémoglobinurique : bain de pied à 15°, durant trente minutes ; mains dans la glace fondante, quinze minutes. L'examen des urines avant l'épreuve, une demi-heure après et une heure et demie après, donne les mêmes résultats : pas d'albumine, présence d'urobiline, pas d'hémoglobine, présence d'hémosidérine.

Désirant provoquer une excrétion d'hémoglobine et vérifier la nocivité des cures de fer à dose active, soulignée par Cain, nous prescrivons le 25 décembre du protoxalate de fer (3 gr. par jour) et convoquons le malade pour le 5 janvier 1938.

Il a, en effet, ce jour-là, l'impression de faire une nouvelle crise, fait qui ne s'était pas produit, dit-il, depuis longtemps : il a, depuis la veille, malaises et douleurs abdominales vagues, qui ne l'ont pas empêché d'aller à son travail. Les urines du matin sont beaucoup plus sombres que d'habitude et contiennent de l'hémoglobine (réaction de Meyer positive) :

Nous vérifions sur ces urines hémoglobiniques la disparition de la catalase signalée par Bingold.

1° En ajoutant quelques gouttes d'H²O² à l'urine noirâtre, il ne se produit que quelques bulles gazeuses. En quelques minutes, après agitation, l'urine est décolorée, plus claire que de l'urine normale. .

2° A la même urine, nous ajoutons quelques gouttes de

sang veineux du malade, puis $H^2 O^2$: il se produit une écume abondante. Après 15 à 20 minutes, il y a une décoloration partielle, mais le liquide reste cependant plus coloré que l'urine normale. (Nous avons sans doute mis un excès d' $H^2 O^2$ qui n'a pu être décomposé par les quelques gouttes de sang veineux ajouté.)

3° Nous vérifions l'existence de la catalase dans le sang du malade : quelques gouttes de sang laqué à l'eau + quelques gouttes d' $H^2 O^2$ = abondante écume atteignant dans le tube une hauteur plus que double de celle du liquide. Pas de modification de couleur.

4° Nous vérifions la destruction de la catalase par la chaleur : même solution chauffée à un point proche de la coagulation + quelques gouttes d' $H^2 O^2$ = à peine quelques bulles gazeuses. En quelques minutes, la solution est décolorée, blanchâtre.

Le 5 janvier 1938, l'anémie reste la même :

G. R. 2.400.000. Hb : 55 %. V. G. : 1.14,

G. B. : 2.700,

Polynucléaires neutrophiles : 73,

Polynucléaires éosinophiles : 1,

Moyens mononucléaires : 24,

Monocytes : 2,

Réticulocytes : 20 % environ,

Anisocytose (4 à 9 μ)

Plaquettes sangunes : 170.000.

Nous avons repris les *recherches d'hémolysine et de la réaction de Donath et Landsteiner*.

1° Le plasma du malade n'hémolyse ses propres hématies en aucune condition : soit directement à 37° (en évitant tout refroidissement au cours des manipulations), soit à la température du laboratoire, soit après passage à la glace quinze et trente minutes :

2° Le plasma du malade hémolyse des hématies témoin, en diverses conditions :

(9-11-37) : directement à 37°, après passage à la glace quinze minutes, puis séjour à 37° : 1 heure ; après passage à la glace 30 minutes, puis séjour à 37° : une heure.

(8-12-37) : directement à 37° ; à la température du laboratoire ; après quinze minutes de contact à 0° ; après trente minutes de contact à 0°.

3° Recherche d'une fragilité globulaire spéciale :

(Le 9-12-37) : les hématies du malade sont hémolysées par un sérum témoin directement à 37°, après passage à la glace quinze et trente minutes, puis séjour de une heure à 37° ;

(Le 8-12-37) : les hématies du malade ne sont hémolysées en aucune condition par un autre sérum normal, ni directement à 37°, ni à la température du laboratoire, ni après passage à la glace quinze et trente minutes, puis séjour à 37° une heure.

II. — (A. CAIN, R. CATTAN, J.-V. HARRISPE et G. BOUWENS
VAN DER BOIJEN). — (1937.)

Malade de 33 ans, hospitalisée en mars 1931, pour un ictère persistant depuis novembre 1929, d'intensité variable, avec une anémie très importante. La malade reçut onze transfusions, toutes assez mal supportées. L'hépatothérapie et les divers traitements institués n'eurent que des résultats incomplets et transitoires. Le chiffre des G. R. varia de 1.000.000 à 2.500.000, n'atteignit qu'une fois 3.500.000, sans s'y maintenir.

A la suite d'une grippe, elle est réhospitalisée en janvier 1934, dans un état désespéré : G. R. à 600.000, ictère net, rate accrochable. Hépatothérapie puis transfusion, suivie de choc et le lendemain d'hémoglobinurie. On se convainquit rapidement de l'inefficacité du traitement médical : en quatre mois, le nombre des G. R. n'augmenta que de 700.000 ; deuxième transfusion, également suivie de choc et d'hémoglobinurie.

La splénectomie fut alors décidée. Sans doute, ne s'agissait-il pas d'un cas de maladie de Minkowski-Chauffard ; mais on note des hématies réticulo-filamenteuses abondantes et une diminution légère de la résistance globulaire (0,50 — 0,36). Le résultat de la splénectomie fut absolument nul : la malade resta dans l'état d'anémie extrême où elle était depuis des années. La résistance globulaire redevint normale.

Trois infusions, faites en 1936, avec toutes les précautions, furent suivies de choc et d'hémoglobinurie massive. On constata à cette occasion qu'il existait, d'une façon constante, une élimination minima d'hémoglobine dans les urines de la nuit. Un peu plus tard, on constata qu'il existait, d'une façon permanente, dans les urines, un pigment brun-rouille virant au bleu par HCl et ferrocyanure de K. Le fer, éliminé par les urines de 24 heures, était, en moyenne, de 6 mg, 5 à 8,5 ; l'élimination diurne n'étant en gros que les 3/5 de l'élimination nocturne.

Lors d'une cure de protoxalate de fer *per os*, on vit pour la première fois, spontanément survenir une crise d'hémoglobinurie massive.

Après sept années de maladie et au moins cinq ans de soins ininterrompus, la malade reste aussi anémique et ictérique, dans un état stationnaire.

Examen de la rate : congestion modérée, pas de dépôts pigmentaires ni d'hématophagie.

III. — (J. GUEX). — (1927)

(Malade suivi par le P^r LEMIERRE et R. KOURILSKY)

Homme de 32 ans. Début en 1919 par malaise, courbatures, élévation thermique et angine, puis ictère et urines foncées. L'ictère disparaît en quinze jours et le malade reprend son travail.

Depuis lors, des crises semblables se sont répétées trois à quatre fois par an ; début en général nocturne ; le lendemain matin, émission d'urines rares, rouges-noires. L'ictère persiste quatre à cinq jours et retient presque seul l'attention. Le malade n'interrompt même plus son travail lors de nouvelles crises.

Ces crises sont surtout provoquées par les excès de table et quand il se refroidit ; en 1924, elles prédominent en hiver ; plus légères en été, elles succèdent à un léger refroidissement et apparaissent toujours la nuit. Elles se rapprochent de plus en plus.

En dehors des crises, épistaxis assez fréquentes et durables.

Le malade est hospitalisé le 9 février 1926, dans le service du P^r Lemierre. Il est subictérique et anémique ; foie normal, rate percutable sur trois travers de doigt. Tension artérielle : 17 — 9 ; G. R. 3.100.000.

Une crise se déroule à l'hôpital : début par malaise, douleurs lombaires, fièvre à 39° et angine ; le lendemain, frisson et émission d'urines hémoglobiniques, puis poussée ictérique, enfin crise de diurèse.

Epreuve d'Ehrlich : main 4 minutes dans l'eau glacée, sans symptôme notable.

Essai de traitement par peptone : chaque injection provoque un accès.

De mars à juin, les G. R. restent entre 2.660.000 et 3.660.000.

Traité par le protoxalate de fer : nouvelle crise.

Essai de traitement au novarsénobenzol : la deuxième injection provoque une crise.

Autohémothérapie : bons résultats.

Essai de traitement à l'acétylarsan : nouvel accès.

De nouvelles crises fortes et des accès légers se produisent de juin à novembre. Irradiation de la rate : nouvelle crise.

Depuis lors, l'état reste stationnaire : ictère constant, anémie avec leucopénie et réparation globulaire de moins en moins

prompte à mesure que la maladie évolue ; culot urinaire toujours abondant ; la rate déborde d'une largeur de main le rebord costal. Le malade peut vaquer à ses occupations.

En conclusion : hémoglobinurie paroxystique, avec virement progressif vers un tableau mixte d'ictère hémolytique et d'hémoglobinurie paroxystique. Absence complète de cause à incriminer dans le déclenchement des accès, en particulier froid et syphilis. Inefficacité absolue de tous les traitements.

Etude hématologique :

Résistance globulaire normale.

Réaction de Donath et Landsteiner habituellement négative. Quand le mélange sérum du malade + hématies du malade hémolyse, le refroidissement à 0° est tout-à-fait inutile pour obtenir ce résultat.

La réaction pratiquée en substituant du sérum normal au sérum du malade donne un résultat positif : les globules sont donc fragilisés à une substance contenue dans le sérum, substance qui n'est pas le complément et dont le sérum normal est plus riche que le sérum du malade.

L'état du malade continua à s'aggraver ; les crises d'hémoglobinurie, avec ictère, aboutirent à un état d'anémie extrême ; la rate augmenta progressivement de volume, et devint douloureuse à chaque poussée, puis de façon continue.

En 1928, le malade réclama la splénectomie, qu'il avait d'abord refusée, et à laquelle on se résolut, non sans appréhension, comme dernière ressource thérapeutique. Elle ne put être menée à bien, en raison d'adhérences vascularisées, et le malade mourut d'hémorragie quelques heures plus tard (1).

IV. — (E. MARCHIAFAVA. — F. MICHELI). — (1927-1931)

Car... Giacomo, né en 1896, pilote aviateur, sans antécédents notables. Le début de l'anémie remonte probablement à 1921 ; elle fut reconnue en 1925.

Vu par le P^r Micheli en novembre 1926 : pâle et subictérique, rate de dimensions variables, débordant jusqu'à deux-trois travers de doigt le rebord costal ; rien d'anormal à l'examen des urines. Anémie à type hémolytique d'intensité moyenne : G. R. 2.500.000. Hb 53 %. V. G. 1,06. Résistance globulaire : 0,50-0,38.

(1) Ces renseignements nous sont communiqués par M. le professeur Lemierre, à qui nous exprimons nos sentiments de respectueuse reconnaissance.

Le 2 février 1927, douleurs lombo-sacrées puis léger ictère et hémoglobinurie. Dans le sédiment : cylindres, cellules rénales et détritits pulvérulents avec grains considérés comme des grains d'hémoglobine. Deux transfusions de sang (du groupe du malade) sont suivies de fièvre, de signes de choc et d'hémoglobinurie durant deux jours. Nouvelle hémoglobinurie en mars et présence dans le sédiment de grains colorés en bleu par ferrocyanure de K. et HCl. Fer urinaire : 33 mg., 32 par litre. L'anémie et le subictère persistent.

Le malade est vu en juin 1927 par le P^r Marchiafava. Les urines sont tantôt claires avec un peu de sédiment, tantôt rougeâtres avec sédiment abondant. On ne réussit jamais à palper la rate. G. R. 3.078.000. Résistance globulaire normale.

Dans les mois suivants, anémie progressive jusqu'à 2.512.000, malgré l'hépatothérapie. L'examen des urines révèle la présence, de façon permanente, de grains d'hémosidérine. Fer urinaire : 0 gr. 0209 par litre. Douleurs lombo-sacrées quasi-continues et crises d'hémoglobinurie répétées, suivies d'accentuation de l'anémie et rarement d'un très léger ictère conjonctival.

Le malade est revu en mai 1928, par le P^r Micheli. Même état. Fer urinaire : 24 mg. par litre. Fer des fèces : quantité absolue (pour 24 heures) 8 mg., 35. Quantité relative (pour 100 gr. de fèces sèches) 50 mg., 31. Réaction de Donath et Landsteiner, faite plusieurs fois avec toutes les précautions de la technique moderne, négative.

Le malade est réhospitalisé dans le service du P^r Marchiafava, en juin 1928. Les crises d'hémoglobinurie se répètent. Anémie à 1.968.000 — 1.600.000.

Devant l'inutilité de toutes les cures, et bien qu'on n'ait jamais trouvé la rate augmentée de volume, la splénectomie est pratiquée en mars 1929. Elle est suivie de fièvre persistante, de complications pleurales, puis d'un syndrome hémorragique (épistaxis, hémorragies gingivales, hémorragie rétinienne). Devant la gravité de l'état (G. R. 800.000), on fait une transfusion (90 cc.) suivie de frissons et de fièvre, sans hémoglobinurie. L'exitus paraissait imminent quand on fit, un mois plus tard, une nouvelle transfusion (900 cc.) : frissons, fièvre, pas d'hémoglobinurie. La transfusion fut salvatrice. Rapide amélioration : G. R. à 2.400.000. Sortie.

Effets de la splénectomie : apparition en avril de normoblastes et de plaquettes ; pas de modification de l'hémossidérinurie, mais il n'y eut pas d'hémoglobininurie, même dans les jours les plus critiques du syndrome hémorragique.

Réapparition de l'hémoglobininurie en juin et répétition des crises. Une nouvelle transfusion réclamée en janvier 1930 est suivie de frissons, fièvre, manifestations articulaires et douze jours après, syndrome hémorragique. Mort.

Examen de la rate : 130 gr. Pas de sidérose, pas de macrophagie ; dégénérescence artériolaire et sclérose discrète des follicules.

Autopsie :

Foie : infiltration, dégénérescence graisseuse et pigmentation biliaire centro-lobulaire. Pas de sidérose.

Reins : 230 et 270 gr. Grains et amas d'hémossidérine dans les cellules épithéliales des tubes contournés et libres dans la lumière, ou chargeant les cylindres. La plupart des glomérules, d'aspect normal, sans hémossidérine. Tissu conjonctif épaissi.

Ganglions lymphatiques abdominaux sans altération, sans sidérose.

Moëlle osseuse : peu active, sans sidérose.

V. — (CHAUFFARD et J. TROISIER). (1908)

Homme de 31 ans, qui aurait toujours été un peu pâle et est ictérique depuis 1902. Il a eu, à trois reprises, sans refroidissement, une crise hémoglobininurique. Depuis le début de l'ictère, anémie progressive à 3.000.000, 2.500.000, 2.000.000. Actuellement, les globules rouges oscillent entre 1 et 1,5 million. En 1906, cholécystostomie, sans influence sur l'ictère. Cure spécifique en 1908 sans résultat.

Actuellement : ictère, rate augmentée de volume, urines toujours rougeâtres, surtout celles de la matinée, avec traces d'albumine, urobiline, raies spectroscopiques de l'hémoglobine. On aurait trouvé dans le sédiment des cylindres avec granulations hémoglobininiques. Résistance globulaire : 0,52 — 0,46.

VI. (HIJMANS VAN DEN BERGH). (1911).

Homme de 47 ans. Ictère « catarrhal » en 1899. Depuis 1905, attaques d'hémoglobininurie répétées à intervalles irréguliers, sans que le froid soit en cause, et d'intensité variable. Dans l'intervalle des crises, pâleur et subictère s'accroissant après la crise. On trouve alors albuminurie et cylindrurie, tandis que l'urobilinurie est constante. G. R. 2.970.000. Résistance globu-

laire normale : pas d'hémolysines, épreuve de Donath et Landsteiner négative.

VII. (MARCHIAFAVA et NAZARI) (1911). (1)

Homme de 31 ans, ictérique depuis 1902. L'anémie est allée en s'aggravant, les G. R. passant de 3.200.000 à 1.170.000. Crises d'aggravation avec urines plus sombres. Un seul accès d'hémoglobinurie, après un voyage de nuit en voiture découverte. Dans le sédiment, on trouve habituellement des grains chargés de pigment hématique. Traitements les plus divers, sans résultat. En 1906, cholécystostomie, sans influence sur l'ictère.

L'état continue à s'aggraver lentement jusqu'à décembre 1909, où le malade meurt de bronchite influenzale. Au dernier examen, G. R. 900.000.

Autopsie :

Foie et rate : pas d'altérations importantes. Pas de sidérose. Dans quelques ganglions abdominaux, très légère sidérose.

Reins : les cellules épithéliales des tubes contournés sont chargées de grains de pigment jaune-brun. La lumière des tubes est encombrée de détritits granuleux, cellules, cylindres, grains pigmentaires. Les tubes droits, la médullaire, les glomérules sont libres de pigment. Ce pigment donne la réaction du fer. **Augmentation du tissu conjonctif.**

Moëlle osseuse normoblastique, sans pigment hématique.

VIII. (PIERO BIFFIS). (1915)

Homme de 28 ans, anémique et subictérique depuis 1908. Depuis quelques mois, crises hémoglobinuriques. Le malade, hospitalisé en 1911, présente plusieurs crises successives : entre temps, urobilinurie constante. Résistance globulaire : 0,50-0,38 ; pas d'hémolysines : Donath et Landsteiner négatif. G. R. à 1.100.000.

L'anémie s'améliore à peine et les crises réapparaissent au bout de trois mois. Échec de tous les traitements. Splénectomie. Mort.

Rate : volumineuse, congestive, sans macrophages ni pigment.

(1) De nombreuses concordances nous amènent à penser que ce malade est probablement le même que celui vu par Chauffard et Troisier en 1908 (Obs. n° V).

Autopsie :

Sidérose intense du rein et néphrite parenchymateuse.
Ganglions lymphatiques congestifs et macrophagiques.

IX. (H. GIFFIN). (1923)

Jeune fille de 32 ans, pâle et subictérique depuis 1918, à la suite d'une attaque d'influenza. Ictère et anémie se sont accentués depuis quelques mois. A deux ou trois reprises, urines noires, sans cause apparente. G. R. 1.060.000. Résistance globulaire 0,50-0,38.

Nouvelle crise hémoglobinurique sévère en mai 1921. Trois transfusions de sang. Le plus haut taux de G. R. observé fut 2.260.000. Nouvelles crises, franches et frustes. Traitements sans résultat.

Pas de syphilis. Pas de résultat du bain froid. Les crises semblent apparaître plus vraisemblablement après une amélioration satisfaisante de l'état du sang. Quand les G. R. arrivaient à 2.000.000, il fallait s'attendre à une crise ; aussi, la malade craint-elle autant que la prostration d'une anémie sévère, l'amélioration, par crainte d'une nouvelle crise.

X. (SCHEEL). (1925)

Jeune fille de 17 ans, anémique depuis quelques années. A eu dans les derniers temps, à deux reprises, un ictère de courte durée.

A son entrée : G. R. 2.700.000. Résistance globulaire normale. Réaction de B. W. négative.

La cause de l'anémie parut mystérieuse, jusqu'à ce que l'on reconnut une hémoglobinurie vraie intermittente qui survenait principalement la nuit. Pendant la matinée, l'hémoglobinurie et parallèlement l'hémoglobininémie disparaissaient. L'urine de l'après-midi contenait simplement de l'urobiline. Après quatorze jours, l'excrétion nocturne d'hémoglobine commença à diminuer et cessa complètement une semaine plus tard. Les accès survenaient au repos, au lit, et en l'absence de toute possibilité de refroidissement. L'ictère noté à l'entrée crût pendant la période d'hémoglobinurie et disparut ensuite.

XI. (HIJMANS VAN DEN BERGH). (1926)

Malade considéré pendant longtemps comme atteint d'anémie pernicieuse ; grosse rate ; bilirubinémie augmentée.

Il est atteint, depuis deux ans environ, d'accès d'hémoglobinurie, survenant sans cause connue (pas d'influence du

froid) Au moment de la crise, le sérum ne contenait jamais d'hémoglobine. Pas d'hémolysine. B. W. négatif, résistance globulaire non diminuée.

De nombreux accès d'hémoglobinurie l'avaient amené à un état sérieux. Divers traitements restent sans résultat. Après quelques injections de son propre sang, les accès d'hémoglobinurie ont cessé et n'ont plus reparu depuis plus de dix mois.

XII. (L. MANINI). (1927)

Homme de 46 ans, asthénique depuis 1920, avec léger ictère s'accroissant par périodes et crises fébriles, avec troubles digestifs et émission d'urines sombres.

En décembre 1922, hémorragie intestinale : radiologiquement, pas de lésions du tube digestif.

Pâleur, subictère, splénomégalie, urobilinurie. G. R. 2.420.000. Résistance globulaire : 0,50-0,48-0,40. Pas d'hémolysines.

Il était amélioré, lorsque trois semaines plus tard survint une nouvelle crise avec hémoglobinurie. Il ne semble pas s'agir d'hémoglobinurie *a frigore* ; pas de syphilis. Donath et Landsteiner négatif, épreuve du doigt négative.

Le malade sort en état satisfaisant.

XIII. (Ernst B. SALEN). (1927)

Début en août 1914, à 47 ans : un jour, l'urine du matin fut sombre et le sujet se sentit fatigué ; l'après-midi, tout était rentré dans l'ordre. Ces phénomènes se répétèrent un mois plus tard, puis l'année suivante, plus intenses. On fit une néphrotomie droite.

Nouvelles crises, sans que le malade y attache d'importance. Mais en mars 1916, les urines sont rouges pendant une semaine, particulièrement la nuit et le matin. On fit le diagnostic de néphrite chronique.

En 1917 et 1918, nouvelles crises avec douleurs lombaires, mais plus tenaces, l'altération de l'urine, d'intensité variable, durant souvent plusieurs semaines, avec état subfébrile. Le malade reprenait ensuite ses occupations.

En octobre 1918, on reconnaît l'hémoglobinurie. Ictère net, rate non palpable, G. R. 3.300.000. Sédiment urinaire avec abondantes granulations de couleur cannelle donnant la réaction du fer. L'hémoglobinurie se reproduisit pendant quatre mois à douze reprises, chaque crise durant de quelques heures à 5 ou 6 jours ; l'urine de la nuit est la plus hémoglobi-

nique ; en outre, crises abortives probables avec albuminurie. Pas d'amélioration nette par l'arsenic, le fer, la cholésérine. Résistance globulaire normale, pas d'autohémolyse, Donath et Landsteiner négatif, épreuve du froid négative. Des crises hémoglobinuriques sont déclenchées par vaccin antityphique et par injection de lait.

Mort en février 1919 par broncho-pneumonie.

Autopsie :

Rate : pas de sidérose.

Foie : 2.100 gr. pigment jaunâtre centro-lobulaire ne donnant pas la réaction du fer.

Reins : pigment ferrique localisé dans les cellules des tubes contournés et des anses de Henlé. Il remplit complètement par places la lumière des canaux. Les glomérules en sont dépourvus. Petits territoires de sclérose sous la capsule.

XIV. (L. VILLA). (1928)

Jeune fille qui, depuis l'âge de 17 ans, présente une splénomégalie nette, sans symptômes d'accompagnement frappants.

A l'âge de 22 ans, après un avortement au cinquième mois, survint une néphrite avec œdèmes importants et ascite qui se reproduisit de suite après ponction, puis disparut rapidement, spontanément.

Pendant son séjour à l'hôpital, elle fit, en un mois, trois crises d'hémoglobinurie avec fièvre élevée et fortes douleurs abdominales. On trouva également du sang dans les selles. Ces crises survenaient à un intervalle de 8 à 10 jours, avec coloration rouge-brunâtre des urines et sédiment abondant, avec présence d'hémosidérine. Réaction de B. W. négative. Anémie : G. R. 2.620.000.

XV. (J. ENNEKING). (1928)

Homme de 37 ans, qui consulte en juin 1924 pour pâleur et asthénie progressive depuis un an. Il a eu, à plusieurs reprises, des crises douloureuses abdominales avec émission d'urines noires.

L'examen montre : hémoglobinurie, anémie (2.660.000 G.R.) subictère, B. W. négatif, résistance globulaire normale, Donath et Landsteiner négatif, épreuve du froid négative, présence d'auto- et d'isolysine.

Le malade hospitalisé, on constate que l'hémoglobinurie est nocturne : l'excrétion se produit dans les premières heures du matin, puis cesse complètement.

Brusquement, le 26 juillet, crise douloureuse abdominale, péritonite localisée ; intervention au deuxième jour : thrombose mésentérique avec nécrose du grêle. Résection. Exitus.

Autopsie (outre les altérations propres à l'infarctus intestinal) :

Foie : 2.050 gr. Pigment et nécrose centro-acineuse.

Rate : pas d'érythrophagocytose.

Reins : altérations autolytiques de l'épithélium des tubes contournés, avec présence d'hémossidérine. Glomérules intacts.

XVI. (P. SAXI). (1928)

Homme de 36 ans, qui présente depuis des années des attaques nocturnes d'hémoglobinurie. Anémie à 3.000.000 de G.R., qui se montre réfractaire à l'hépatothérapie. Après ablation de la rate, il n'y eut pas de modification notable : le malade a continué à présenter des crises d'hémoglobinurie qui survenaient surtout la nuit.

XVII. (J. BARTA et D. GÖRÖG). (1929)

Homme de 34 ans, hospitalisé en février 1927, pour crises douloureuses de l'hypochondre droit avec émission d'urines foncées survenant depuis trois mois. Pâle, non ictérique, rate palpable, urobilinurie, G. R. 3.800.000. B. W. négatif, résistance globulaire normale, Donath et Landsteiner négatif, pas d'hémolysine.

Les crises d'hémoglobinurie se répètent. En mai 1928, la rate déborde de cinq travers de doigt. Splénectomie après transfusion. Amélioration de l'anémie (de 1.600.000 à 2.980.000) avec réticulocytose élevée, mais mort trois semaines plus tard dans un syndrome péritonéal.

Examen de la rate : 720 gr., congestive, sans sidérose.

Autopsie :

Liquide sanguin dans la cavité abdominale : embolus de l'artère pulmonaire gauche, thrombose de la veine splénique, de la veine porte jusqu'aux plus petites ramifications hépatiques, de la veine mésentérique supérieure.

Foie : en dehors de la thrombose portale, rien de pathologique.

Reins : les vaisseaux du hile sont libres, mais les plus petites ramifications vasculaires sont thrombosées. L'épithélium des tubes contournés contient en abondance du pigment ferrugineux, absent au contraire des glomérules et du tissu de soutien.

Moëlle osseuse : peu active, sans sidérose.

XVIII. (A. DONATI). (1930)

Homme de 30 ans. En août 1921, premier accès d'hémoglobinurie sans cause apparente. Les crises se répètent tous les deux ou trois mois. En mars 1922, après une injection de 914 (faite bien que le malade ne soit pas syphilitique), violent accès suivi de léger ictère. Depuis lors, l'anémie s'accroît, les crises se répètent et fin février 1923, le malade est envoyé avec le diagnostic d'ictère hémolytique.

Pâleur, subictère, rate non palpable, G. R. 2.187.000, résistance globulaire normale, urobilinurie et hémosidérinurie.

Le 6 avril, après une brève course sous la pluie, accès d'hémoglobinurie. Radiothérapie sur la rate. Une crise est déclenchée par une injection de son propre sang. Toutes les cures restant inutiles, la splénectomie est conseillée. Mais le malade est perdu de vue, jusqu'en février 1927, où l'on apprend que l'anémie est allée en s'aggravant, avec léger ictère et rate débordant le rebord costal de deux doigts. Le diagnostic d'ictère hémolytique a été à nouveau posé et le malade est décidé à se faire opérer.

Splénectomie en avril 1927, (avant l'opération G. R. à 800.000) ; rate de 2 kgs. Après quelques mois de cure, le malade est revu en très bon état, gardant cependant un certain degré d'anémie et un léger ictère.

Revu en 1929, il aurait eu récemment 4.000.000 de G. R. ; urobilinurie notable, mais on ne trouve pas l'hémosidérine toujours trouvée auparavant. Les crises d'hémoglobinurie ne se sont plus reproduites.

XIX. (G. RUSCICA). (1931)

Jeune homme de 15 ans, envoyé à la clinique chirurgicale pour splénectomie. Celle-ci est faite le lendemain (poids de la rate 375 gr.). Il est traité depuis l'âge de 5 ans pour ictère hémolytique, avec des alternatives de bien-être et de rechutes, mais on n'a jamais noté ni hémoglobinurie ni hémosidérinurie.

L'attention est attirée par l'aspect rougeâtre-marron des urines et par l'abondance du sédiment pulvérulent. L'examen microscopique y montre des grains bruns-marrons, pour la plupart libres, ou inclus dans les cellules et les cylindres. Des examens nouveaux montrent l'absence de pigments biliaires, d'urobiline, au contraire présence d'hémosidérine. L'urine est discrètement trouble le matin, toujours brique l'après-midi et la nuit.

Lever au douzième jour. Le subictère et la pâleur se sont notablement atténués sans disparaître tout-à-fait. L'anémie est redescendue au même taux quinze jours plus tard.

XX. (HITZENBERGER). (1931)

Femme de 32 ans, qui consulte pour la première fois, en octobre 1928, en état de très sévère anémie (G. R. 1.100.000) avec un léger subictère et une splénomégalie modérée. Résistance globulaire normale. B. W. négatif, présence d'hémoglobine dans les urines, test de Donath et Landsteiner négatif.

Pendant la décroissance de l'hémoglobininurie, on vit qu'elle était plus forte de nuit que de jour, et que dans les derniers temps l'urine de la nuit était encore hémoglobinique, alors que celle du jour ne l'était plus.

L'anémie fut traitée par fer, arsenic, foie..., sans résultat. Elle fut améliorée par plusieurs transfusions.

Deuxième séjour en 1929, avec les mêmes manifestations et le même traitement. De même lors d'une nouvelle attaque, en 1930.

Quatrième séjour en février 1931, lors d'une sévère hémoglobininurie avec anémie à 950.000 G. R. Nouvelle attaque au 18 mars 1931. On vit alors avec évidence ce que l'on avait déjà soupçonné, à savoir que l'hémoglobininurie survenait lors de la période menstruelle. On avait fait faire une irradiation des ovaires, qui fit disparaître la menstruation et l'hémoglobininurie pendant environ 6 mois. De nouvelles irradiations eurent à nouveau le même résultat. Lors de l'attaque actuelle, il n'y avait pas de menstruation, mais l'hémoglobininurie était dans la période menstruelle. On pouvait donc conclure qu'une fonction de l'ovaire s'était rétablie, sinon la menstruation.

Au dernier accès, le 15 avril, comme l'excrétion d'hémoglobine était nocturne, on fit dormir la malade dans une chambre éclairée en « lumière solaire ». L'excrétion fut plus modérée et les suites générales manquèrent.

XXI. (A. NAZARI). (1931)

Jeune homme de 19 ans. En octobre 1929, après un travail intense, il devint pâle et asthénique. En janvier 1930, après une course en montagne, il eut de la fièvre, des urines très sombres et de l'ictère pendant quelques jours, tandis qu'augmentaient la pâleur et la faiblesse. Nouvelles crises en juin et en août.

Vu en septembre, on porta le diagnostic d'après l'histoire

clinique et la découverte caractéristique d'un sédiment urinaire formé d'hémositérine. Anémie à 3.340.000 G. R.

XXII. (LASCH). (1931)

Femme de 45 ans qui commença à être pâle au début de 1926 après une angine. En mars 1926, chute avec perte de connaissance ; elle fut hospitalisée à plusieurs reprises en 1926 et 1927 et chaque fois traitée par transfusions.

Réhospitalisée en avril 1929 après un ictus. On reconnaît alors une hémiplegie, une hémoglobininurie et une anémie secondaire aplastique (G. R. 4.400.000). Réaction de B. W. négative. L'hémiplegie régressa rapidement. Malgré tous les traitements, l'état ne changea pas et la malade fut transférée au service des chroniques.

Elle est alors ictérique et anémique ; rate non augmentée de volume ; urobilinurie ; résistance globulaire : 0,52-0,43. Donc anémie secondaire aplastique et ictère hémolytique d'intensité variable.

Peu de temps après le début d'une médication ferrique par voie parentérale, survint à nouveau une sévère hémoglobininurie. On ne put par aucun traitement agir sur l'état du sang ni sur l'hémoglobininurie.

Splénectomie en 1930. Rate de 170 gr., avec quelques infarctus anémiques mais microscopiquement normale. Après l'opération, l'ictère décrût, mais l'anémie resta inchangée. Six semaines plus tard, nouvelle hémoglobininurie sévère après le début d'une cure de fer. Transfusion de 150 cc. sans hémoglobininurie, mais sans influence sur l'anémie. Dans les mois suivants, nouveaux accès d'hémoglobininurie. Test de Donath et Landsteiner négatif ; épreuve du bain froid négative.

L'état reste relativement satisfaisant, mais il survient, de temps à autre, une attaque hémiplegique minime, de régression rapide.

XXIII. (F. ROSENTHAL). (1931)

Début en juillet 1898, à l'âge de 19 ans, par une émission d'urines noires, sans refroidissement ni cause apparente, avec frissons, fièvre et lombalgies ; elle cède après quelques jours de repos. Ces accès se répètent pendant plusieurs années, à intervalles irréguliers, tantôt sévères, tantôt plus légers. Crises plus courtes dans le cours de la nuit. On suspecte une étiologie syphilitique : un traitement mercuriel provoque de nouvelles crises.

En 1927, après la trentième année de la maladie, le tableau clinique passe d'un état de paroxysmes et de rémissions à un état permanent. L'anémie reste à un haut degré ; l'ictère s'accroît périodiquement. Au lieu des crises antérieures, surviennent maintenant plus souvent des poussées fébriles de peu de jours avec urines plus foncées, que le patient interprète comme des crises abortives. Tous les traitements sont restés sans résultat.

En octobre 1930, le foie et la rate débordent de deux travers de doigt ; urobilinurie ; sédiment ; rien d'insolite. G. R. 1.600.000. Résistance globulaire normale ; réaction de B. W. négative ; test de Donath et Landsteiner négatif (fait cinq fois avec toutes les précautions, avec et sans addition de complément) ; épreuve du bain froid négative.

Répétition des crises. On trouve à ce moment dans l'urine de rares cellules épithéliales chargées d'un pigment brunâtre donnant la réaction du bleu de Prusse.

Splénectomie en janvier 1931. Mort.

Examen de la rate : bien différente de celle de l'ictère hémolytique. Pas d'engorgement de la pulpe, pas de pigment ferrugineux. Elle fait penser surtout à la rate d'une cirrhose hépatique.

XXIV. (BERGMARK). (1932)

Homme né en 1890. En 1924, crise de douleurs avec vomissements ; on craignit l'appendicite, mais tout s'arrangea en trois jours. Ces crises se répètent. Le 1^{er} avril 1925, on note ictère avec bilirubinurie et albuminurie ; douleurs, tantôt dans la région vésiculaire, tantôt dans la région splénique. On fit le diagnostic de cholélithiase, mais le malade refusa l'opération.

Au printemps 1926, il commença à être pâle, un peu jaune, avec des crises douloureuses analogues. G. R. 2.650.000. Traité par le fer et par l'arsenic, il y eut d'abord une amélioration importante.

Au début de mars 1927, crise avec fièvre à 39° et urines sombres, puis nouvelle crise douloureuse avec vomissements. Admis en chirurgie, on note de la contracture abdominale à droite. Il sort en avril et peut travailler.

En octobre 1927, récurrence d'un empyème, opéré. En mai 1928, à la suite d'un accident, hématurie par rupture du rein gauche.

L'anémie commença à devenir très importante en 1928. Réhospitalisé en janvier 1929 : G. R. 2.980.000. On prescrivit

foie et fer. Au 31 janvier : hémoglobinurie, ictère marqué. Résistance globulaire : 0,52-0,48-0,40 ; réaction de Donath et Landsteiner négative. L'hémoglobinurie variait notablement comme intensité et se produisit de janvier à avril, par période de cinq à vingt jours, chaque reprise précédée d'une ascension thermique à 38° et accompagnée de douleurs, de vomissements et de contracture abdominale. Deux transfusions de sang bien supportées. Epreuve du froid négative. Résistance globulaire 0,48-0,32, puis 0,46-0,32.

Stase papillaire qui régressa en quelques mois.

Lors d'une crise, on fit l'appendicectomie : foie et vésicule normaux... altération du grêle (entérite phlegmoneuse).

Deux transfusions déclenchent une crise, une troisième est bien tolérée. Il peut travailler pendant quelques mois, puis les crises se répètent avec fièvre et tableau d'iléus.

Lors d'une crise, en octobre, on fait une cholécystectomie : cholédoque de la grosseur du doigt ; dans l'ampoule de Vater, une dizaine de calculs de la taille d'un pois, à facettes... Mort le lendemain.

Autopsie :

Foie : thrombose spodogène et hyaline, nécrose et suffusions miliaires.

Rate : 520 gr. Pulpe riche en cellules avec trame augmentée et pigment sanguin peu abondant.

Reins : cicatrices d'infarctus. Dans les tubes contournés, dépôt abondant d'hémossidérine dans les cellules épithéliales.

XXV. (N. LOLLI). (1933)

Femme âgée de 20 ans. Début de la maladie, il y a trois ans, par vomissements, douleurs abdominales, puis ictère avec émission d'urines rouge-sang. Tout disparaît en trois à quatre jours.

Au début de l'hiver, après un épisode grippal, mêmes symptômes. Les crises hémoglobinuriques se répètent, avec ictère, sans refroidissement. Vue par le P^r Riccitelli, qui constata dans les urines la présence non seulement d'hémoglobine dissoute, mais aussi d'hémossidérine. Elle est alors hospitalisée ; pâle et subictérique ; le foie et la rate débordent de deux travers de doigt. G. R. 2.800.000. Résistance globulaire 0,42-0,38-0,30. Réaction de B. W. négative ; pas d'hémolysines.

Les sept premiers jours, on note que l'hémoglobinurie est surtout abondante la nuit ; puis elle disparaît, l'anémie et le subictère s'améliorent rapidement ; mais les urines comportent toujours de l'hémossidérine.

La malade rentre chez elle, où les crises se répètent de la même façon. Ultérieurement, elle eut une attaque influenzale, avec broncho-pneumonie ; ictère très intense ; hémoglobinurie et hémosidérinurie ; accentuation de l'hépatosplénomégalie. Mort dans le coma.

XXVI. (K. IGLAUER et St. FRENREISZ). (1934)

Homme de 42 ans ; a remarqué en 1928 que son urine avait une couleur rouge-sombre. Dans les trois dernières années, il eut, à cinq ou six reprises, un ictère de deux à quatre semaines avec urines rouges-brunes. Actuellement, il est ictérique depuis trois mois. Considéré comme une anémie pernicieuse, il fut traité sans résultat par foie et arsenic. Hospitalisé en septembre 1933 : foie normal, rate à peine palpable ; réaction de B. W. négative. Seule, l'urine émise dans les premières heures après minuit contient de l'hémoglobine, et cette périodicité se maintient rigoureusement durant les six mois d'observation ; pendant les périodes d'aggravation, l'hémoglobinurie s'étendait aussi sur la matinée. La quantité d'hémoglobine émise atteignait au plus 3 à 5 gr. par jour (correspondant à 40 ou 50 cc. de sang du malade). Résistance globulaire : 0,46-0,26. Pas d'hémolysine de Donath et Landsteiner.

Transfusion du sang sans hémoglobinurie. Epreuve du froid négative. On ne put ni empêcher l'hémoglobinurie par alimentation nocturne ni la provoquer en faisant dormir le malade de jour ; on n'arrive ni par l'atropine à la provoquer, ni par la pilocarpine à l'empêcher.

Il y eut, en quinze jours, une chute de G. R. de 3.120.000 à 2.450.000, tandis que l'hémoglobinurie devint considérable. Traité par le fer, en douze jours, ascension à 3.300.000 ; pendant ces douze jours, l'hémoglobinurie fut modérée. Au quatorzième jour, nouvelle accentuation de l'hémoglobinurie et chute des G. R. à 2.300.000. Cette période dure dix à douze jours, puis réascension à 2.900.000, avec hémoglobinurie légère.

Le malade revient cinq mois plus tard. Son anémie a oscillé autour de 2.000.000, avec hémoglobinurie modérée. Il a remarqué que si on lui ordonnait du fer, l'hémoglobinurie augmentait quelques jours plus tard notablement, si bien qu'il suspendait de lui-même la médication. A ce moment, il n'y a plus d'hémoglobinurie nocturne (il n'a, depuis des semaines, plus pris de fer). Traité par l'arsenic, les G. R. n'augmentèrent pas, il n'y eut pas d'hémoglobinurie. Nouvelle cure de fer : ascension en cinq jours à 2.900.000, mais bientôt, forte hémos-

globinurie nocturne. Chaque période de régénération était ainsi suivie d'une forte période d'hémolyse.

XXVII. (A. O. SCHALLY). (1934)

Femme de 29 ans. En 1928, après un avortement thérapeutique, on fut frappé par sa pâleur. Hospitalisée en mai 1930, pour une crise douloureuse abdominale, avec vomissements et fièvre à 39°. On nota alors anémie, ictère et hémoglobinurie. Nouvelle crise quatorze jours plus tard. En même temps, septico-pyohémie avec abcédations multiples. Il survint encore quatre accès et, dans l'intervalle, la malade restait anémique, ictérique et subfébrile. Test de Donath et Landsteiner négatif ; résistance globulaire : 0,50-0,29 ; épreuve d'Ehrlich négative ; réaction de B. W. négative.

Lors d'un accès très sévère, transfusion, suivie de fièvre, frissons, mais on n'a pas l'impression que l'hémoglobinurie ait été plus forte.

Lors d'un traitement par fer et arsenic, les globules rouges montent de 2.500.000 à 3.750.000, mais huit jours plus tard, nouvel accès. L'hémoglobinurie dure un mois. On traite à ce moment la pyorrhée alvéolaire et les sinus maxillaires.

En août, splénectomie : rate grosse comme deux poings, avec forte hyperhémie, mais sans altération notable.

Le 7 septembre, les G. R. sont montés de 2.440.000 à 3.030.000, mais dix jours après, nouvel accès qui se prolonge jusqu'à fin décembre. Il s'installe alors un rythme nocturne remarquable : l'urine jusqu'à 4 heures du matin est claire, et sombre seulement de 4 à 8 heures. On découvre tout un groupe de foyers d'infection : nouveau nettoyage des sinus (culture de coli). Un sondage duodénal montre la présence d'un streptocoque hémolytique. Empyème du sinus frontal (cocci hémolytiques). Après le nettoyage des sinus, l'hémoglobinurie cessa lentement.

L'urine hémoglobinique ne contient pas de catalase, mais on ne put faire la preuve de sa destruction par les cocci du duodénum ; ceux-ci, injectés au lapin, ne provoquent aucun trouble.

En février 1933, nouvel accès. Le tubage duodénal montre à nouveau un streptocoque hémolytique. Traitement par instillations duodénales d'une solution de rivanol. Quatorze jours plus tard, nouvel accès. Les nettoyages au rivanol sont continués quotidiennement ; le contenu duodénal est stérilisé. En mai, la malade rentre chez elle, subictérique, subfébrile et aussi anémique.

En août, nouvel accès : les lavages duodénaux avaient été arrêtés depuis huit jours. Le contenu duodénal est stérile, mais on trouve un peu plus tard un nouveau foyer d'infection : empyème du sinus frontal (culture de coli).

Elle va bien jusqu'en janvier 1934. A ce moment, angine, accès. Nouvel accès en mars, en même temps qu'une suppuration sinusale.

En avril, G. R. 2.600.000 ; résistance globulaire normale. Une transfusion bien tolérée, une autre suivie d'hémoglobinurie.

La malade rentre chez elle.

XXVIII. (A. FALKIEWICZ et W. MUSIAL). (1935)

Femme de 46 ans. Depuis huit mois, faiblesse et pâleur, rate non palpable, urobilinurie, résistance globulaire 0,49-0,36 ; réaction de B. W. négative. Elle a déjà été traitée par le foie sans résultat. On institue un traitement par le fer réduit (6 gr. par jour) : légère amélioration, mais dix jours plus tard, hémoglobinurie.

Pas de catalase active (la catalase est normale dans le sang). Epreuve du bain froid négative. Test de Donath et Landsteiner négatif ; pas d'autolysine.

Depuis lors, à l'exception d'une journée, on put trouver chaque jour hémoglobine et hémosidérine. Tous les traitements restent sans résultat. Transfusion de 300 cc., bien supportée, ascension des G. R. à 2.800.000, mais l'hémoglobinurie devint plus intense.

La malade sort en juin dans le même état.

XXIX. (S. TRESTINI). (1935)

Paysanne de 28 ans. En avril 1934, sans aucune cause, survint une profonde asthénie, avec douleurs lombaires vagues durant une dizaine de jours. Reprise des troubles en mai, avec émission d'urines noirâtres, abondantes, s'éclaircissant les jours suivants, mais présentant toujours un sédiment jaune-ocre.

La malade est admise en observation en juillet 1934, pour asthénie, toux, état subfébrile. Examen pulmonaire négatif, mais on note de la ictère et de la pâleur, foie normal, rate perceptible, urobilinurie, G. R. 2.860.000.

Dix jours plus tard, crise hémoglobinurique. Présence de sang dans les matières fécales. L'hémoglobinurie décroît progressivement, mais il y a toujours un peu de sédiment jaune-rouge ; recherche de l'hémosidérine positive.

Cure de fer à haute dose. L'hémosidérinurie persiste sans changement, mais il survient, de temps à autre, des crises hémoglobinuriques qui durent un à deux jours, à début d'habitude nocturne, et à prédominance nocturne.

Cure de foie sans résultat. Test de Donath et Landsteiner négatif. Réaction de B. W. négative.

La malade sort après trois mois de traitement un peu améliorée, mais toujours ictérique et anémique. Résistance globulaire 0,75-0,40.

Dans les trois mois suivants, elle eut trois nouvelles crises. Au début de 1935, elle est enceinte de deux mois. Même état général.

XXX. (Louis P. HAMBURGER et A. BERNSTEIN). (1^{er} cas). (1936)

En décembre 1925, à l'âge de 18 ans, la malade fut prise de douleurs abdominales et émit des urines noires. Peu après, on nota sa pâleur. Les crises se répétèrent ; deux de ces paroxysmes furent précédés d'une infection rhino-trachéale. En 1926, l'ictère était évident ; anémie à 3.400.000 G. R.

Souvent, deux-trois jours avant les règles, les urines sont acajou ; la relation avec le cycle menstruel n'est pas invariable. Mais l'urine la plus pigmentée est celle de la nuit et des premières heures de la journée.

La malade est hospitalisée en novembre 1927, après une attaque qui a duré deux semaines. Elle est pâle et subictérique ; foie et rate normaux ; résistance globulaire normale ; réaction de B. W. négative ; test de Donath et Landsteiner probablement négatif ; présence d'auto- et d'isolysines pendant les attaques, disparaissant ensuite.

Les années suivantes, même état avec des paroxysmes fréquents, malgré les efforts thérapeutiques.

Familiarisée avec sa maladie, la malade ne voit plus de médecin jusqu'à un paroxysme sévère survenu en juin 1934, avec anémie à 1.200.000 G. R.

En septembre 1935, cysto-pyérite avec poussées fébriles durant quatre mois, cependant il n'y eut qu'un paroxysme, mais l'hémoglobininémie a été trouvée à plusieurs reprises. L'urine contient un détritüs amorphe jaune donnant la réaction du bleu de Prusse.

En février 1936, tandis que la pyurie persiste, la malade est rentrée chez elle et mène une vie sensiblement normale.

XXXI. (Louis P. HAMBURGER et A. BERNSTEIN). (2^e cas) (1936).

Homme de 29 ans, hospitalisé en mars 1933, pour des attaques d'urines sombres, et fatigue. Le premier épisode date d'un an ; il eut ensuite fréquemment des épistaxis et des hémorragies gingivales. Depuis quatre mois, les troubles se sont aggravés et les urines sont sombres le matin.

Malade pâle, jaunâtre ; foie et rate de volume normal ; G. R. 2.790.000 ; réaction de B. W. négative ; urobilinurie, hémoglobinurie.

Les quatre mois suivants, le malade eut trois attaques spontanées d'hémoglobinurie, suivies d'ictère. Les urines de la nuit et celles du matin sont plus sombres que celles de la journée. Test de Donath et Landsteiner négatif ; résistance globulaire normale. La thérapeutique amène seulement une amélioration transitoire.

En mai 1935, la splénectomie est décidée. Deux transfusions pré-opératoires sont suivies de fièvre et d'hémoglobinurie ; les transfusions post-opératoires sont au contraire bien supportées.

Rate : 360 gr., congestion modérée des sinus, pulpe normale.

Sortie en septembre 1935. Il est amélioré mais continue à avoir des paroxysmes d'hémoglobinurie et reste très anémié. Il résume ainsi son état : « Les jours où ça va bien, les urines sont noires le matin seulement ; les jours où ça ne va pas, les urines sont noires pendant les vingt-quatre heures ».

CONCLUSIONS

I. L'anémie hémolytique avec hémoglobinurie-hémosidérinurie, maladie de MARCHIAFAVA-MICHEL, frappe des sujets jeunes et sans antécédents morbides. Elle débute tantôt par une anémie progressive, tantôt par une crise hémoglobinurique, tantôt par un état associant d'emblée anémie et hémoglobinurie.

II. L'affection est constituée par la coexistence d'un syndrome ictéro-anémique et d'un syndrome hémoglobinurie-hémosidérinurie.

1° Le syndrome ictéro-anémique comporte :

— un ictère sans décoloration des selles, avec rétention uniquement pigmentaire et urobilinurie simple. La splénomégalie manque souvent et est essentiellement variable au cours de l'évolution; le foie ne subit que de discrètes poussées congestives; la vésicule est normale.

— une anémie généralement hyperchrome, mégalo-cytaire, avec formes de régénération d'abondance moyenne; elle revêt quelquefois au contraire un type hypoplastique. Les modifications de la formule blanche sont d'importance secondaire. Tout signe de perniciosité manque habituellement, de même que tout élément de diathèse hémorragique. L'anémie s'accroît par poussées en même temps que l'ictère, et tend à s'aggraver lentement, malgré tous les efforts thérapeutiques.

L'association de l'ictère et de l'anémie, avec ou sans splénomégalie, évoque le diagnostic d'ictère hémolytique, mais les examens spéciaux ne peuvent le confirmer, car il n'y a pas de fragilité globulaire. On ne trouve pas davantage, en règle générale, d'hémolysines libres dans le sérum.

2° Le syndrome hémoglobinurie-hémosidérinurie comporte :

des crises d'hémoglobinurie, d'apparition spontanée, indépendantes de tout refroidissement, s'accompagnant de manifestations douloureuses lombo-abdominales intenses, évoluant en quelques heures et suivies d'une poussée ictéro-anémique et de congestion hépato-splénique.

Ces crises évoquent le diagnostic d'hémoglobinurie *a frigore*, mais on ne trouve en sa faveur ni la syphilis, ni la possibilité de reproduire l'hémoglobinurie par l'épreuve du bain froid, ni le test de DONATH et LANDSTEINER.

L'hémoglobinurie revêt également une grande variété d'allure et l'on observe des formes à hémoglobinurie retardée, des formes légères, des formes dégradées ou abortives, des formes prolongées. Particulièrement fréquente enfin est l'hémoglobinurie à rythme nocturne, prolongée ou permanente.

On observe enfin des crises provoquées, par les transfusions sanguines et par les agents thérapeutiques les plus divers, manifestation d'intolérance; par le traitement ferrugineux, l'hémoglobinurie ne paraissant parfois survenir qu'après que le fer ait amélioré dans une certaine mesure l'anémie.

— une hémosidérinurie permanente : élimination de grains libres, intra-cellulaires ou intra-cylindriques de couleur rouille et d'un détritit pulvérulent de couleur tabac, donnant la réaction du bleu de Prusse par le ferrocyanure de potassium à 2 % et l'acide chlorhydrique à 1/5; grains et détritits sont constitués par un composé inorganique de fer, probablement à l'état colloïdal.

L'hémosidérinurie est d'intensité variable, mais permanente durant tout le cours de la maladie, tandis qu'on ne l'observe dans les autres hémoglobinuries que de façon transitoire. Elle traduit une particularité importante de l'affection au milieu des processus hémolytiques : l'élimination du fer non par voie intestinale, mais par voie urinaire.

III. L'allure clinique varie selon les cas : le type habituel associe l'ictéro-anémie et les crises hémoglobinuri-

ques. Mais on observe des formes à prédominance ictéro-anémique, et d'autres à prédominance hémoglobininurique, où l'affection ne se complète que tardivement. Les formes douloureuses, pseudo-chirurgicales, sont fréquentes.

IV. L'évolution se poursuit avec une grande monotonie durant de très longues années, sans complication élective, et la mort peut survenir à la faveur d'une infection intercurrente ou d'un traumatisme chirurgical, sévère chez ces grands anémiques.

V. L'anatomie pathologique montre une sidérose uniquement rénale et localisée électivement aux tubes contournés, telle qu'on l'observe aussi dans diverses hémoglobinuries, et par contre l'intégrité du foie et de la rate, sans sidérose ni érythrophagocytose.

VI. La pathogénie reste très obscure : aucun facteur étiologique héréditaire ou personnel, infectieux ou toxique, n'est à retenir. On ne peut qu'invoquer, à titre d'hypothèse, des troubles endocriniens intéressant le métabolisme du fer, ou des troubles d'ordre neuro-végétatif.

On ne dispose également d'aucune notion certaine sur le siège de l'hémolyse : la rate n'est certainement pas en cause, l'hémolyse dans le sang circulant est généralement invoquée, mais ne paraît pouvoir rendre compte de tous les phénomènes, et l'on ne peut refuser tout rôle aux reins, au moins comme siège possible de la dégradation de l'hémoglobine en hémosidérine.

VII. Le diagnostic de maladie de MARCHIAFAVA-MICHELI doit être posé sur la coexistence d'un syndrome ictéro-anémique sans fragilité globulaire, d'une hémoglobininurie non *a frigore* et d'une hémosidérinurie permanente.

Ce type morbide se distingue ainsi bien nettement de l'hémoglobininurie *a frigore* dont les éléments essentiels sont le rôle provocateur du froid, la notion de syphilis et le test de DONATH et LANDSTEINER. Il se distingue également de l'ictère hémolytique, du fait de l'absence fréquente de splénomégalie et de l'absence de fragilité globulaire.

VIII. Nous ne disposons à l'heure actuelle d'aucun traitement efficace : la thérapeutique symptomatique, hépato-

thérapie, cure de fer, transfusions, reste sans effet sur l'anémie ou bien déclenche de nouvelles crises. Aucun essai de traitement pathogénique n'a donné de résultat certain. La splénectomie n'a aucune influence et présente chez ces sujets des dangers considérables.

Vu : le Doyen de la Faculté,
TIFFENEAU.

Vu : le Président de thèse,
LEMIERRE.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE.

- A. ABADI. — Cinélyse et érythrodialyse. Thèse Paris 1937.
- Ch. ACHARD et E. FEUILLIÉ. — Sur le mécanisme de l'hémoglobinurie provoquée par injection intra-veineuse d'hémoglobine musculaire et globulaire. *Soc. de Biol.*, 3 juin 1911, p. 899.
- Sur le passage de l'hémoglobine à travers le rein. *Soc. de Biol.* 10 juin 1911, p. 947.
- Influence de l'albumine du suc musculaire sur l'hémoglobinurie provoquée par son injection dans les veines. *Soc. de Biol.* 17 juin 1911, p. 981.
- Contribution à l'étude de l'hémoglobinurie expérimentale. *Arch. de Méd. exper. et d'An. pathol.*, septembre 1911, p. 560.
- Ch. ACHARD, FOIX et SALIN. — Sur le pouvoir hémolytique de l'extrait de rate. *Soc. de Biol.* 15 mars 1912.
- ANDRAUD. — Le rein dans l'hémoglobinurie paroxystique. Thèse Paris 1912-13.
- L. ARMENTANO et A. BENTSATH. — Hémoglobinurie et Vitamine C. *Klin. Woch.*, 31 oct. 1936, n° 44.
- AUSCHER et LAPICQUE. — Recherches chimiques sur un cas de cirrhose pigmentaire. *Soc. de Biol.* 25 mai - 25 juin 1895.
- A propos des pigments des cirrhoses pigmentaires. *Soc. Méd. Hôp. Paris.* 1897.
- J. BARTA et D. GÖRÖG. — Splen. haemol. mit. parox. Haemoglob. *Virchows, Arch. f. path. anat.* 1929, 273, 266.
- C. BAUDRY. — Contribution à l'étude de l'ictère hémolytique familial. Thèse Paris. 1926.

- H. BÉNARD. — Contribution à l'étude de la fonction érythrolytique de la rate. Thèse Paris 1912-13.
- Ed. BENHAMOU et A. NOUCHI. — A propos de deux cas d'anémie tropicale macrocytique. *Soc. Franç. d'Hématologie*. 5 novembre 1937.
- BERGMARK. — *Acta Méd. Scand.* 1931-32. 77, 224.
- BETTMANN. — Ueber eine besond. Form des chron. Ikterus. *Münch. Med. Woch.* 1900. N° 23, 791.
- P. BIFFIS. — Sull' ittero emolitico. *Riforma Médica*. 1915. p. 11, 42, 64, 95. (cas 5).
- K. BINGOLD. — Ueber Ursachen und Symptom bei Hämolyse und Hämoglobinurie. *Zeit. f. Klin. Med.* 1933-34. 126. 233.
— Ueber oxydativ. Blutzerstörung und Blutfarbstoffschutz. *Münch. Med. Woch.* 1928. N° 32.
— Die Niere als Blutzerstörende Organe. *Verh. Deutsch. Ges. inn. Med.* 45° Congr. Wiesbaden, 1933.
- R. BOULIN, R. GARCIN, NEPVEUX et ORTHOLAN. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1937. p. 1079.
— *Presse Médicale*, 8 déc. 1937.
- H. BOURGES. — Hémoglobinurie avec hémolysinémie, déglobulisation massive et ictère polycholique intense au cours d'un processus hémolytique latent chez un paludéen ancien. *Soc. Méd. Hôp. Paris*. 20 févr. 1925.
- Ch.-E. BOURSAT. — Les accidents de l'hémonocivité. Thèse Paris, 1934.
- A. BRAULT. — Sur les pigmentations pathologiques. *Soc. anatomique*. 31 mai 1895. p. 472.
- M. BRULÉ. — Les ictères hémolytiques acquis. Thèse Paris, 1909-10.
— *Traité de Patho. Médicale et de thérap. Appl.* T. XII.
- BRULÉ, HILLEMAND et BONNARD. — Un cas de grande auto-agglutination des hématies. *Soc. Méd. Hôp. Paris*. 24 mars 1933.
- BRULÉ, HILLEMAND et GAUBE. — Deux cas d'hémoglobinurie paroxystique. *Soc. Méd. Hôp. Paris*. 12 févr. 1937.
- A. CAIN, R. CATTAN, J. V. HARRISPE et BOUWENS VAN DER BOIJEN. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1^{er} févr. 1937, p. 70.

- CAMUS. — Les hémoglobinuries. Etude pathogénique. Thèse Paris, 1903.
- CAMUS et PAGNIEZ. — Passage de l'hémoglobine musculaire à travers le rein. *Soc. de Biol.* 22 mai 1909, p. 847.
- P. A. CARRIÉ. — Les syndromes ictériques. Doim, édit. 1930.
- CASTROVILLI. — Hémoglobinurie de la fièvre malarique. Son traitement par la Vitamine C. *Minerva Médica* 1937. N° 11, p. 279.
- A. CAYLA. — L'épreuve du choc au froid dans les ictères hémolytiques. Thèse Paris, 1927.
- CECONI. — *Minerva Medica*, 5 mai 1928, p. 722.
- CECONI et SISTO. — *R. Acc. di Medicina di Torino*, 1^{er} mai 1914.
— *Policlinico. S. Med.* 1915.
— *Riforma Medica*. 1915, p. 376.
- Et. CHABROL. — Les ictères, Masson, éd. 1932.
- Et. CHABROL et BÉNARD. — Le rein des hémoglobinuriques. *Gaz. des Hôp.* 1919, p. 85.
- Et. CHABROL, CACHIN et SIGUIER. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*. 9 nov 1934, p. 448.
- J. CHALIER. — Les ictères hémolytiques. Thèse Lyon, 1909.
- CHAUFFARD et J. TROISIER. — Hémolysines dans les anémies graves. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 10 juil. 1908.
— *Soc. Méd. Hôp. Paris*. 30 octobre 1908, p. 411.
— Traité du sang (sous la direction de GILBERT et WEINBERG) T. I., 1932.
- CHAUFFARD et VINCENT. — Hémoglobinurie hémolysinique avec ictère polycholique aigü. *Semaine Méd.* 22 déc. 1909, p. 601
- I. CIVALLERI. — Le emoglobinurie; Siena, 1916.
- M. COLLIGNON. — Le diagnostic étiologique des hémoglobinuries. *Arch. de Méd. et de Pharm. Milit.* Mai 1929, p. 615.
- Sherburne F. COOK. — Structure et composition de l'hémosidé-rine, *J. of biological chemistry*, 1929, 82, p. 595.
- J. COTTET. — Une nouvelle technique de dosage des sels biliaires dans le sang. Thèse Paris 1935.

DALCHÉ. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*. 22 mars 1896.

R. DEBRÉ, M. LAMY, G. SÉE et J. MALLARMÉ. — L'exploration de la moëlle osseuse. *Presse Méd.* N° 92. 14 nov. 1936.

R. DEBRÉ, M. LAMY, G. SÉE et Mme S. SCHRAMECK. — La maladie hémolytique familiale. *Annales de Méd.* T. 40, N° 3, oct. 1936.

DIEULAFOY. — Manuel de Pathologie interne, 1897, II, p. 231.

G. DOMINICI. — La determ. del ferro. *Archivio per le scienze mediche*. 1929.

A. DONATI. — Anemia splenomeg. con emoglobinuria emosiderinuria. *Folio clinica e biologica* 1930, N° 6.

J. ENNEKING. — *Nederlandsch Tijdsch. v. Geneeskunde*, 1925. 69. 1526.

— Eine neue Form intermit. Haemoglob. *Klin. Woch.* 7 nov-1928, N° 43, p. 2045.

R. EVEN. — Les cirrhoses pigmentaires du foie. Thèse Paris 1932.

A. FALKIEWICZ et W. MUSIAL. — *Klin. Woch.* 27 july 1935, p. 1078.

N. FIESSINGER et BRODIN. — Les indications et les résultats de la splénectomie dans les ictères hémolytiques. *XIX° Cong. Franç. de Méd.* Paris, 1927.

N. FIESSINGER et G. PARTURIER. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1926, p. 153.

FLEISCHER. — *Klin. Woch.* 18. 691. 1881.

Ch. FOIX et SALIN. — De l'hémoglobinurie globulaire expérimentale. *Arch. de Méd. exper. et d'anat. pathol.* 3 mai 1912 p. 305.

Hémoglobinurie paroxystique a frigore par altération globulaire. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 31 déc. 1909, p. 941.

L'extrait splénique a-t-il un pouvoir hémolysant ? *Soc. de Biol.* 2 déc. 1911.

L. DE GENNES, DELARUE et ROYER DE VERICOURT. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 21 juin 1935.

L. DE GENNES, SALLES et WILLOT. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 12 mars 1937.

- H. Z. GIFFIN. — Hémogl. in Hem. jaundice *Arch. of internal med.* 1923, 31; 573.
- A. GILBERT et Et. CHABROL. — Ictère acholurique avec hémoglobinurie. *Soc. de Biol.* 20 mai 1911, p. 773.
- A. GILBERT, Et. CHABROL et H. BÉNARD. — Données sur l'hémolysine splénique, *Paris Méd.* 6 juillet 1912.
sur la pathogénie de l'hémoglobininurie paroxystique. *Presse Méd.*, 30 nov. 1912.
- A. GILBERT et P. LERÉBOULLET. — Forme rénale de l'ictère acholurique simple. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 21 juin 1901, p. 662.
- A. GILBERT, P. LERÉBOULLET et Et. CHABROL. — Rôle de la rate dans les ictères acholuriques simples. *Journal Méd. Franç.* 15 décembre 1911.
- J. GUÉX. — Contribution à l'étude de l'hémoglobininurie paroxystique. Thèse Paris, 1927.
- GUILLAIN et TROISIER. — Du rôle des hémolysines en pathologie. *XII^e Congrès de Méd. Lyon*, 1911, p. 154.
- L. P. HAMBURGER et A. BERNSTEIN. — *The American J. of the Medical Sciences*, sept. 1936, p. 774.
- H. HAMILTON et M. D. ANDERSON. — Action hémolytique de l'acide ascorbique. *The J. of the Am. Med. Assoc.* 28 sept. 1935, p. 1033.
- HAYEM — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1908, I, 122.
- HAYEM et GHICA. — Ictère méthémoglobinémique. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 23 juin 1897.
- HESSER. — *Acta Med. Scand. Suppl.* IV, 1924.
- A. HIJMAN VAN DEN BERGH. — Ictère hémolytique avec crises hémoglobininuriques. Fragilité globulaire. *Revue de Méd.* 10 janv. 1911, p. 31.
— *Berlin. Klin. Woch.* 1909, p. 1251.
— Revue générale sur l'hémoglobininurie paroxystique. *Strasbourg Méd.* 1926, I, p. 362.
— Abbau des Hämoglobins. *Wiener Méd. Woch.* 1931 II, 1359
- HITZENBERGER. — *Wiener Méd. Woch.* 1931, I. N^o 36, p. 1189.
- HJARRE. — *Acta Path. et Microb. Scand. Suppl.* VII. 1930. (in BERGMARK.

- HOFF et KELS. — *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.* Juillet 1928.
- G. HÖGLUND. — Etude sur deux cas d'hémoglobinurie *a frigore*
Acta Med. Scand. 1927, 66, p. 33.
- K. IGLAUER et St. FRENREISZ. — *Klin. Woch.*, 1934, I, p. 881.
- JOLLY. — Traité technique d'hématologie, 1923, p. 932.
- Ed. JOLTRAIN. — A propos de deux cas d'hémoglobinurie. *Soc. Fr. d'hématol.* 2 mars 1932.
- V. JURA. — Influence de la splénectomie sur les modifications hématologiques par hémolyse expérimentale. *Policlinico S. chirurgica*, 1933, p. 371.
- L. JUSTIN-BESANÇON. — Les fonctions internes du rein. Paris 1930, Masson éd.
- KELSCH et KIENER. — Traité des maladies des pays chauds. 1889.
- LAHILLE. — Synthèse et critique des théories pathogéniques des hémoglobinuries humaines. Thèse Paris 1912-13.
- LASCH. — *Wiener Med. Woch.* 1931. II. N° 46, p. 1505.
- A. LEMIERRE et M. RUDOLF. — Sur un cas mortel de fièvre bilieuse hémoglobininurique. *Soc. Méd. Hôp. Paris.* 1931. I. p. 721.
- J. LEREBoulLET. — *Encycl. Méd. Chir. Organes hématopoïétiques*, 13.042.
- LESNÉ et RAVAUT. — *Soc. de Biol.* 14 déc. 1901.
- LETULLE. — Deux cas de cirrhose pigmentaire. *Soc. Méd. Hôp. Paris.* 1885.
- J. LEVY-VALENSI. — Considérations à propos de deux cas d'hémoglobinurie paroxystique. *Gaz. des Hôp.* 29 sept. 1910, p. 1515.
- G. LION. — Note sur un cas d'hémoglobinurie infectieuse. *Soc. de Biol.* 1894, p. 866.
- N. LOLLI. — *Riforma medica.* 2 sept. 1933.
- H. LoTZE. — Hémoglobinurie paroxystique causée par le froid et Vitamine C. *Klin. Woch.* 1936, N° 26, p. 941.

LUBARSCH. — *Verth. deutsch. Path. Gesell.* 1928 (in BARTA et GÖRÖG).

L. MANINI. — *Giorn. Clin. Med.* 1927, N° 2 (cas 2).

E. MARCHIAFAVA. — *R. Acc. Med. di Roma*, 27 Luglio 1927.

— *R. Acc. Med. di Roma*, 27 Luglio 1929.

— *R. Acc. Med. di Roma*, 31 Janv. 1931.

— Anemia emolitica con emosiderinuria perpetua. *Policlinico. S. Medica*, 1928, N° 3, p. 109.

— *Policlinico. S. Pratica*, 1929, N° 40.

— Anemia emolitica con emosiderinuria perpetua. *Policlinico. S. Medica*, 1931, N° 3, p. 105.

E. MARCHIAFAVA et NAZARI. — Nuovo contrib. allo studio degli itteri emolitici. *Policlinico. S. Medica*, 1911, N° 6.

E. MEYER. — *Handbuch der norm. und pathol. Physiol.* 1928.

R. MEYER. — Klinische Beiträge zu einer neuen Form von paroxymaler Haemoglobinurie. — Inaugural — Dissertation, Hamburg, 1933.

MEYER-BETZ. — *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.* 1910, II, 101.

F. MICHELI. — Osserv. et ricerche sull' emogl. paross. a frigore *Clinica Med. Ital.* 1915, N° 4-9.

— Splenomegalie emolitiche. *Atti del XXXV° Congr. Soc. Ital. Med. Int.* Genova, 1929.

— *Policlinico. S. Pratica*. 1928, N° 33.

— Anemia emolitica con emosid. perpetua. *Giorn. della R. Acad. di Medicina di Torino*, 1928, N° 3.

— Anemia (splenomegalia) emolitica con emoglobinuria - emosiderinuria tipo Marchiafava. *Haematologica. Archivio* 1931, fasc. 2, p. 101.

M. MOUQUIN. — *Encycl. Med.-Chir. Le Sang*. 13.003.

A. NAZARI. — *R. Accad. Med. di Roma*, 1931. 57. 90.

NOLF. — Rôle des hémolysines en pathologie. *Congrès français de Médecine*, 1911.

— Accès d'hémoglobinurie paroxystique a frigore supprimés par des injections de propeptone. *Soc. Méd. Hôp. Paris* 26 nov. 1909, p. 687.

NONNENBRUCH. — *Verth. Deutsch. Gesell. inn. Med.* 45° Congr. Wiesbaden, 1933.

J. OLLIVIER. — La cirrhose pigmentaire. Thèse Paris, 1925.

PERIVIER et R. MORICHAU-BEAUCHANT. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*,
18 déc. 1908, p. 886.

• PORGES et STRISOWER. — *Deutsch. Arch. Klin. Med.* 1915
117, 13.

R. RAMEAUX-VAREILLE. — Contribution à l'étude des formes
anormales de l'hémoglobinurie paroxystique, la forme
pseudo-chirurgicale. Thèse Paris, 1924.

RICCITELLI. — *Bull. Acc. Med. Chir. di Perugia*, 23 juin 1932.

F. RIETTI. — Les ictères hémolytiques avec augmentation de la
résistance globulaire. *Annales de Med.* Mai 1937, p. 405.

ROQUES, CHALIER et NOVÉ-JOSSERAND. — Origine hémolytique
de la sidérose. *Revue de Méd.* 1913.

F. ROSENTHAL. — *Zeitsch. f. Klin. Med.* 1932, 119, 449.

PEYTON ROUS et OLIVER. — Urinary Sidérosis. Studies from the
Rockefeller Institut, 1920 (in J. OLLIVIER).

G. RUSICA. — Emosiderinuria in anemia (Splenomegalia) emo-
litica. *Policlinico. S. Pratica*, 12 oct. 1931, p. 1509.

— *Arch. e Atti di Soc. Ital. di Chirurgia*, 1932, 38, p. 792.

— 38^e Congresso della Soc. Ital. di Chirurgia, Bari, oct. 1931.

E. B. SALEN. — Studien über die Kaelthemoglobinurie. Stoc-
kholm, 1925.

Zum Begriff « Haemogl. paroxismalis ». *Acta Med. Scand.*
1927, 66, p. 566.

H. SALIN. — Pathogénie de l'hémoglobinurie paroxystique *a*
frigore. Thèse Paris 1912.

P. SAXL. — *Wien. Gesell. f. inn. Med.* 1er mai 1928 (in R.
MEYER).

A. O. SCHALLY. — *Zeitsch. f. Klin. Med.* 1935, 127, 697.

SCHEEL. — *Norsk. Magaz. f. Laegevidenskapen*, 1925, p. 248

SCHELLONG. — Hand. der Krank. des Blutes und der Blutbil-
denden Organe. *J. Springer*, 1925.

S. SCHRAMECK. — La maladie hémolytique. Thèse Paris, 1936.

P. SISTO. — Studio anatomo-patologico dell' ittero emolitico.
Policlinico. S. Medica, 1915.

- J. SOULLIER. — Contribution à l'étude de l'hémoglobininurie *a frigore*. Thèse Paris, 1925.
- R. STIEFFEL. — Contribution à l'étude des hémoglobininuries. Thèse Paris, 1928.
- TEISSIER et DUVOIR. — Influence *in vitro* de certains gaz sur la résistance globulaire. *Soc. de Biol.* 19 février 1910, p. 281.
- L. TIXIER et J. TROISIER. — Arthropathies auto-toxiques dans un cas d'hémoglobininurie paroxystique. *Gaz. des Hôp.*, 16 déc. 1909, p. 1795.
- S. TRESTINI. — Un caso di anemia emolitica con emoglobininuria ed emosiderinuria tipo MARCHIAFAVA. *Policlinico, S. Medica*, sept 1935.
- J. TROISIER. — Du rôle des hémolysines dans la genèse des pigments biliaires et de l'urobiline. Thèse Paris, 1909-10.
- H. VAQUEZ et AUBERTIN. — *Arch. Mal. du Cœur*, 1908.
- L. VILLA. — Il significato semeiologico della contrazione di volume della milza. *Cuore e Circolazione*, 1928, fasc. 9 (in MICHELI et in R. MEYER).
- P. E. WEIL et ISCH-WALL. — La transfusion du sang. Paris 1925.
- P. E. WEIL et STIEFFEL. — Etude des propriétés hémolytiques du plasma et du sérum des hémoglobininuries. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 11 déc. 1925.
- Recherches cliniques sur l'hémoglobininurie. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 16 avril 1926.
- Etude d'un cas d'hémoglobininurie par fragilité globulaire. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 9 juillet 1926.
- Etude de la réaction de Donath et Landsteiner, *Le Sang*, 1927, N° 2.
- Quelques remarques concernant les hémoglobininuries post-transfusionnelles. *Soc. Franç. d'Hématol.* 6 avril 1932.
- F. WIDAL. — Discussion. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 30 oct. 1908, p. 418.
- F. WIDAL et ABRAMI. — *Nouveau Traité de Méd.* F. XVI et XVII.
- F. WIDAL, ABRAMI et BRISSAUD. — Action du froid sur la fixation de la sensibilisatrice et du complément sur les hématies. *Soc. de Biol.* 1913, p. 429.

Etude du processus hémolytique *in vitro*. Intervention des réactions typiques de Donath et Landsteiner. *Soc. de Biol.* 1913, p. 502, p. 651.

L'auto-anaphylaxie. Son rôle dans l'hémoglobininurie paroxystique, traitement antianaphylactique. *Sem. Méd.* 1913, p. 613.

- Etude sur certains phénomènes de choc observés en clinique. Signification de l'hémolase. *Presse Médicale* 1920, p. 181.

Recherches expérimentales sur l'auto-colloïdoclasie *a frigore*. *Acad. des Sciences*, 25 juillet 1921.

- Considérations générales sur la protéinothérapie et traitement par le choc colloïdal. *Presse Médicale*, 1921.

F. WIDAL, ABRAMI et BRULÉ. — Les ictères hémolytiques acquis. *Congrès Franç. de Méd. Lyon*, 1911.

- Hémolyse par fragilité globulaire et hémolyse par action plasmatique. *Soc. de Biol.* 19 oct. 1907, p. 346.

- Les ictères d'origine hémolytique. *Arch. des Mal. du Cœur et des Vaisseaux*, Mars 1908, p. 193.

- Auto-agglutination des hématies dans l'ictère hémolytique acquis. *Soc. de Biol.* 11 avril 1908, p. 655.

- Différenciation de plusieurs types d'ictères hémolytiques par le procédé des hématies déplasmatisées. *Presse Méd.*, 9 oct. 1907.

- Diversité de types des hématies granuleuses. Procédés de coloration. *Soc. de Biol.* 21 mars 1908, p. 496.

- Rôle hémolytique de la rate. *Soc. de Biol.* 4 mai 1912.

- Rôle de la rate dans l'ictère par toluylène-diamine. *Soc. de Biol.* 11 mai 1912.

F. WIDAL, LEMIERRE, ABRAMI et KINDBERG. — Ictère grave d'origine hémolytique dû au bacille perfringens. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 10 nov. 1911.

F. WIDAL et PHILIBERT. — Fragilité globulaire chez certains ictériques congénitaux. *Gaz. des Hôp.* 1907, p. 1275.

F. WIDAL et ROSTAINE. — Sérothérapie préventive de l'attaque de l'hémoglobininurie paroxystique. *Soc. de Biol.* 24 février 1906, p. 407.

Insuffisance d'antisensibilisatrice dans le sang des hémoglobininuriques. *Soc. de Biol.* 18 février 1905, p. 321.

Imp. spéciale de la Librairie Le François, 91, bd St-Germain, Paris.

